



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
DOUTORADO



KÁTIA MARIA MARTINS VELOSO

**EFEITO DAS ALTERAÇÕES
METABÓLICAS E GRAVIDADE DA
PERIODONTITE SOBRE NÍVEIS
SÉRICOS DE MEDIADORES
INFLAMATÓRIOS EM PESSOAS
COM SÍNDROME DE DOWN.**



São Luís

2023

KÁTIA MARIA MARTINS VELOSO

**EFEITO DAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS E GRAVIDADE DA PERIODONTITE
SOBRE NÍVEIS SÉRICOS DE MEDIADORES INFLAMATÓRIOS EM PESSOAS COM
SÍNDROME DE DOWN.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Odontologia como parte dos requisitos para a
obtenção do título de Doutora em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Braga Benatti.
Co Orientador: Prof. Dr Vandilson Pinheiro
Rodrigues.

São Luís

2023

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Veloso, Kátia Maria Martins Veloso

Efeito das alterações metabólicas e gravidade da periodontite sobre níveis séricos de mediadores inflamatórios em pessoas com Síndrome de Down. / Kátia Maria Martins Veloso. – 2023.

119f.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Braga Benatti

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia/ccbs,
Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, 2023.

1. Condição metabólica. 2. Doença periodontal. 3. Marcadores inflamatórios.
4. Síndrome de Down. I. Título. Benatti, Bruno Braga. II. Título.

CDD 615

KÁTIA MARIA MARTINS VELOSO

**EFEITO DAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS E GRAVIDADE DA PERIODONTITE
SOBRE NÍVEIS SÉRICOS DE MEDIADORES INFLAMATÓRIOS EM PESSOAS COM
SÍNDROME DE DOWN.**

A Comissão julgadora da Defesa do Trabalho Final de Doutorado em Odontologia, em sessão pública realizada no dia 30/05/2023, considerou a candidata:

APROVADA

REPROVADA

BANCA EXAMINADORA

- 1) Examinadora: Prof^a. Dr^a. Soraia de Fátima Carvalho Sousa.
- 2) Examinadora: Prof^a. Dr^a. Adriana de Fátima Vasconcelos Pereira.
- 3) Examinadora: Prof^a. Dr^a. Cyrene Piazero Silva Costa.
- 4) Examinador: Prof^a. Dr^a. Thalita Santana Conceição.
- 5) Presidente: Prof^o. Dr. Bruno Braga Benatti.

“The wisdom is better than silver and gold ”.

Robert Nesta Marley

Aos meus pais, Francisco (*in memoriam*) e Maria Isabel, com todo meu amor de filha e a Antonio, com todo meu amor de mãe.

A todos os meus alunos e ex alunos.

AGRADECIMENTOS

Agradecer significa mostrar gratidão, render graças; penhorar, reconhecer. Para agradecer, preciso aproximar-me das pessoas, retirar-lhes os títulos e reconhecê-las apenas como seres humanos que são, criação do *Deus*, a quem me curvo e agradeço por me conduzir, sustentar e fortalecer, fazendo-me crer e aceitar o tempo certo que determinou para todas as coisas em minha vida.

Aos meus pais, *Francisco (in memoriam)* e *Maria Isabel*, de poucos saberes acadêmicos mas de muitos saberes de vida, por me ensinarem o valor do estudo, do trabalho, da independência, da fé e da honestidade. Por abrirem mão dos seus sonhos para realizarem os dos filhos, sendo os melhores pais, avós e conselheiros desse mundo. Eu não seria quem eu sou sem a história de luta de vocês. Nada nessa vida é maior do que o amor que existe entre nós.

Vencerá na vida aquele que crê, como *Cláudia Maria Coelho Alves*, creu que poderíamos ter em nossa terra, uma Pós Graduação nos moldes dos grandes centros de pesquisa do nosso país. Grata sou por sua luta e por tornar real o sonho da PPGO que proporcionou a mim e a tantos alunos, estudar sem precisarmos deixar nossa terra. Deus lhe conceda muita saúde e anos de vida para continuar presenciando nossas conquistas.

Além do amor e da fé, é preciso ter amizades, como a de *Soraia de Fátima Carvalho Sousa*, que sempre acreditou em mim até mesmo quando eu não acreditei, me incentivando a seguir, me aconselhando, me acalentando com o “*deixa eu aclamar teu coração*” nas horas necessárias, concordando e discordando comigo sem perder a essência do respeito mútuo. “Sosso”, és um exemplo ímpar do ser docente. Me sinto contemplada em ter uma amizade tão robusta quanto a sua e não acho plausível realizarmos mais estudos para provar isso: as evidências falam por si só.

É preciso aprender, reaprender, sair da zona de conforto e não desistir. Agradeço a *Bruno Braga Benatti* pela disponibilidade na orientação deste estudo, pelos momentos partilhados, pelos ensinamentos transmitidos e pela oportunidade de conhecer sobre um universo de pesquisa que eu até então não conhecia.

Alimentar amor, fé, amizades, aprendizado e equilíbrio perpassam por calcular os próximos passos e *Vandilson Pinheiro Rodrigues*, sabe fazer isso como ninguém. Eu nem tenho palavras para expressar meu carinho e gratidão, pelas horas em que parou seus tantos

afazeres para se dedicar a construir meu sonho de finalizar esta caminhada. Deus nos coloca na Pós porque ele sabe que você está lá, então, não tem como não dar certo. Você é o cara!

Mas sem exemplos, não temos como nos guiar, e eu tive os melhores, **Antonio Luís Amaral Pereira e Silvana Amado Libério**, minhas inspirações para a carreira docente, meus exemplos profissionais e familiares, donos de tantas histórias que trago na memória. Vocês não sabem quantas vezes tentei copiá-los em sala de aula, quantas vezes os citei como meus melhores mestres na graduação. Que essas cabecinhas sigam unidas aproveitando a vida e inspirando pessoas, meu casal!

A minha eterna monitora de Periodontia, hoje professora, **Adriana Vasconcelos**, pela disponibilidade em ler e corrigir este trabalho sempre com leveza e doçura, me ensinando mais uma vez que eu sempre posso fazer melhor.

A **Diogo Rubim**, amigo querido, das horas de estágio, incentivo para os concursos, melhor “árbitro” que eu poderia ter, pessoa que ainda me faz crer que a vida acadêmica não é feita somente de egos e concorrência, mas de pessoas com as quais a gente sabe que pode contar quando precisar. Tamo juntos, meu irmão!

A **José Roberto Bauer**, pelo respeito e carinho que teve com minha turma. Por não exigir, não cobrar, nos deixar a vontade para apresentarmos o que tínhamos, entendendo o momento difícil vivido por seres humanos que enfrentando mudanças de planos devido a uma pandemia, aprenderam com ele que ser professor, mais do que ensinar, é acolher, respeitar e dar exemplo. Você será a melhor lembrança docente da minha caminhada nesta Pós.

A minha grande amiga dos tempos do Curso de Jornalismo, **Kelly Cristina**, pelo apoio incondicional na reta final do processo criativo de escrever este trabalho. A vida nos reconectando depois de tantos anos teve um motivo e eu lhe agradeço muito por chegar no momento mais decisivo dessa caminhada e me acolher e incentivar sempre.

Eu sou privilegiada por ter em minha vida **Márcia, Marta, Nádia Endo, Joseana, Fátima, Larissa, Eny, Isabel, Virginia, Fabíola, Cibele e Janaína** que torcem por mim, me incentivam e me arrancam sorrisos nas horas mais difíceis. Vocês são parte de mim, das minhas lutas e das melhores histórias que tenho para contar.

Aos ex alunos que viraram amigos e estiveram sempre presentes nesses quatro anos, me socorrendo cada vez que precisei, **Bruno Luís, Elisa Miranda, Emerson Pinheiro, Lucas Marques e Walder Jansen**. Eu tenho imenso orgulho da trajetória profissional e acadêmica de cada um pois me fazem sentir que de alguma forma eu contribuí nessa caminhada e vê-los brilhar é a minha maior recompensa.

Minha gratidão a **Sângela Maria Pereira**, meu primeiro contato na PPGO, que sem sequer me conhecer, se disponibilizou a me ajudar, aconselhar e tirar todas as minhas dúvidas e a **Monique Mouchrek**, que deu início a este desafio que foi estudar a Síndrome de Down, dona de um trabalho hercúlio na coleta de dados, sempre disponível a ajudar os que lhe sucederam nessa linha de pesquisa. Vocês me inspiraram, maravilhosas.

Deixo minha amizade e levo para vida a de **Lairds Rodrigues**, parceira das horas de estudo, de angústias e das pequenas conquistas partilhadas. Te admiro pela fortaleza que és e pela mulher guerreira que se reinventou e venceu. Conte comigo, estarei aqui para o que der e vier: permissão para continuar!

Ao meu querido amigo **Padre Clemiltom**, Reitor do Seminário Santo Antônio, homem de uma oratória impecável, sabedoria ímpar e palavra acolhedora. Grata pela torcida, pelas conversas, por alimentar a minha fé: “*In hoc signo vinces!*”

Aos Meus irmãos, **Graça, Antonio e Stela** e aos meus sobrinhos, **Vinícius, Luciana, Cristiana e João Pedro**, pela torcida, pelo apoio sempre que precisei e pelos cuidados com minha mãe nas minhas ausências causadas pelos estudos. Eu não poderia ter uma família melhor.

E por fim, minha reverência a todos pacientes envolvidos neste estudo, a todos os professores, professores avaliadores, funcionários da PPGO, técnicos do Laboratório de Bioquímica e colegas de pós graduação.

Deus abençoe e ilumine a todos vocês. Muito Obrigada!

LISTA DE ABREVIATURAS

SD – Síndrome de Down

DP - Doença periodontal

PS – Profundidade de sondagem

NIC – Nível de inserção clínica

ISG – Índice de sangramento gengival

IPV – Índice de placa visível

FCG – Fluido crevicular gengival

MMP – Metaloproteinases

IMC – Índice de massa corporal

CC – Circunferência de cintura

CQ – Circunferência de quadril

CB – Circunferência de braço

CP - Circunferência de pescoço

DCT – Dobra cutânea tricípital

RCQ – Razão cintura quadril

LDL – Lipoproteína de baixa intensidade

HDL – Lipoproteína de alta intensidade

VCM – Volume corpuscular médio

HCM – Hemoglobina corpuscular média

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 (Capítulo1) - Análise comparativa do nível sérico de citocinas inflamatórias.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 (Capítulo 1): Distribuição das variáveis demográficas entre os grupos de estudo.

TABELA 2 (Capítulo 1): Análise comparativa da gravidade da periodontite entre os grupos Caso e Controle.

TABELA 3 (Capítulo 1): Análise de regressão dos fatores de exposição sobre os mediadores inflamatórios séricos.

TABELA 1 (Capítulo 2): Distribuição amostral das variáveis gerais, antropométricas e metabólicas.

TABELA 2 (Capítulo 2): Correlação linear entre indicadores antropométricos e marcadores inflamatórios séricos.

TABELA 3 (Capítulo 2): Correlação linear entre os indicadores metabólicos e marcadores inflamatórios séricos.

.

RESUMO

A doença periodontal (DP) está entre as doenças crônicas inflamatórias mais prevalentes no mundo resultando de um desequilíbrio na interação entre a microbiota do biofilme e fatores inatos do hospedeiro provocando uma resposta por meio da liberação de mediadores inflamatórios, dentre os quais as citocinas, prostaglandinas e proteinases. A Síndrome de Down (SD) é uma anomalia cromossômica autossômica caracterizada pela presença de uma cópia extra no cromossomo 21. Pessoas com SD apresentam uma alta prevalência de DP de estabelecimento precoce e curso destrutivo favorecida por uma resposta imune alterada. Com aumento da expectativa de vida dessas pessoas, as manifestações das comorbidades provenientes do próprio quadro sindrômico, agravadas pela condição metabólica e resposta imune alterada, tem se expressado com maior frequência favorecendo o acometimento pela DP. O **Capítulo I** desta tese, Associação entre níveis séricos dos mediadores inflamatórios e gravidade da periodontite na síndrome de Down trata-se de um estudo caso-controle que avaliou os níveis séricos de 6 citocinas, analisando a relação destes marcadores com a gravidade da periodontite de pessoas com e sem SD. O grupo Caso foi formado por 43 pessoas com SD e o Controle por 20 pessoas não sindrômicas que foram submetidas a exame periodontal com mensuração de profundidade de sondagem (PS), nível de inserção clínica (NIC), índice de sangramento gengival (ISG) e índice de placa visível (IPV). Os níveis das citocinas IFN- γ , IL-10, IL-17, IL-1 β , IL-4 e TNF- α foram mensurados nas amostras de soro coletadas. A gravidade da periodontite foi categorizada de acordo com os critérios de estágios de 1 a 4. Para avaliação da gravidade, foram calculados os percentuais de sítios por paciente com NIC ≥ 4 mm e PS ≥ 4 mm, gerando suas médias e prevalências de acordo com a quantidade de sítios presentes. Foi realizada a coleta das amostras séricas de cada participante para análise do nível de citocinas quantificadas usando-se o sistema analisador automático Luminex®. Todas as análises utilizaram os recursos dos softwares GraphPad Prism versão 8 e SPSS versão 27.0. Nossos achados revelaram que a gravidade da periodontite não teve relação com os níveis séricos dos mediadores inflamatórios (IL-10, IL-17, IL-1 β , IL-4 e TNF- α) e que pessoas com SD ainda que sem o diagnóstico da periodontite estágio 1, já apresentam níveis séricos dos mediadores inflamatórios mais elevados que os seus controles com periodontite ($P > 0,05$).

No **Capítulo II** desta tese, nos propusemos a confirmar a relação de que pessoas com SD possuem um perfil inflamatório deficiente associado aos parâmetros antropométricos e metabólicos alterados. O estudo foi conduzido com 43 pessoas com SD. A condição metabólica dos participantes foi determinada pela análise de parâmetros antropométricos e amostragem sanguínea para dosagem dos mediadores inflamatórios. A avaliação bioquímica compreendeu o colesterol total, a lipoproteína de alta densidade (HDL), a lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos e os níveis séricos das células vermelhas e brancas. Para análise do nível sérico das citocinas foram coletadas amostras que foram quantificadas usando-se o sistema analisador automático Luminex®. A análise dos dados foi realizada utilizando os recursos SPSS versão 28.0. Nossos resultados revelaram, em uma amostra jovem com SD, presença de sobrepeso e níveis elevados de HCM, VCM e marcadores inflamatórios alterados, em correlações positivas e negativas com parâmetros antropométricos e metabólicos, já representam fatores de risco para o desenvolvimento futuro de doenças sistêmicas ou piora de condições já existentes.

Palavras-chave: Síndrome de Down. Doença Periodontal. Marcadores inflamatórios. Condição Metabólica.

ABSTRACT

Periodontal disease (PD) is among the most prevalent chronic inflammatory diseases in the world, resulting from an imbalance in the interaction between the biofilm microbiota and innate host factors, provoking a response by the release of inflammatory mediators, including cytokines, prostaglandins and proteinases. Down Syndrome (DS) is an autosomal chromosomal anomaly characterized by the presence of an extra copy on chromosome 21. Individuals with Down syndrome have a high prevalence of PD of early onset and destructive course favored by an altered immune response. With the increase in life expectancy of these people, the manifestations of comorbidities arising from the syndromic condition itself, aggravated by the metabolic condition and altered immune response, have been expressed with greater frequency, favoring the involvement of PD. **Chapter I** of this thesis, Association between serum levels of inflammatory mediators and severity of periodontitis in Down syndrome, is a case-control study that evaluated the serum levels of 6 cytokines, analyzing the relationship of these markers with the severity of periodontitis in individuals with and without DS. The Case group consisted of 43 individuals with DS and the Control group of 20 non-syndromic people who underwent periodontal examination with measurement of probing depth (PS), clinical attachment level (NIC), gingival bleeding index (ISG) and visible plaque index (IPV). The levels of the cytokines IFN- γ , IL-10, IL-17, IL-1 β , IL-4 and TNF- α were measured in the collected serum samples. The severity of periodontitis was categorized according to the criteria of stages 1 to 4. To assess the severity, the percentage of sites per patient with CIN \geq 4mm and PS \geq 4mm were calculated, generating their means and prevalence according to the amount of sites present. Serum samples were collected from each participant to analyze the level of quantified cytokines using the Luminex® automatic analyzer system. All analyzes used the resources of GraphPad Prism software version 8 and SPSS version 27.0. Our findings revealed that the severity of periodontitis was not related to the serum level of inflammatory mediators (IL-10, IL-17, IL-1 β , IL-4 and TNF- α) and that individuals with DS, even without the diagnosis of periodontitis, already have higher serum levels of inflammatory mediators than their controls with periodontitis ($P > 0.05$). In **Chapter II**, In Chapter II of this thesis, we set out to confirm the relationship that people with DS have a deficient inflammatory profile associated with altered anthropometric and metabolic parameters. The study was conducted with 43 people with DS. The metabolic condition of the participants was determined by analyzing anthropometric parameters and blood sampling to measure inflammatory mediators. The biochemical assessment included total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), triglycerides and serum levels of red and white cells. To analyze

the serum level of cytokines, samples were collected and quantified using the Luminex® automatic analyzer system. Data analysis was performed using SPSS version 28.0 resources. Our results revealed, in a young sample with DS, the presence of overweight and high levels of HCM, MCV and altered inflammatory markers, in positive and negative correlations with anthropometric and metabolic parameters, already represent risk factors for the future development of systemic diseases or worsening of existing conditions.

Keywords: Down Syndrome. Periodontal disease. Inflammatory markers. Metabolic Condition.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REFERENCIAL TEÓRICO	21
3 CAPÍTULO I	31
4 CAPÍTULO II	50
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	65
REFERÊNCIAS	66
APÊNDICE A – Questionário sócio-demográfico, histórico médico e odontológico e hábitos de vida	70
APÊNDICE B – Ficha de exame periodontal	73
APÊNDICE C – Ficha de Avaliação Antropométrica	74
APÊNDICE D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	76
ANEXO A - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	79
ANEXO B – Diretrizes para publicação no Periódico Journal Cytokine	83
ANEXO C – Diretrizes para publicação no American Journal of Medical Genetic	101

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Down (SD) é uma das síndromes humanas mais estudadas sendo um distúrbio genético ocasionado pela presença de uma cópia extra do cromossomo 21 ou de uma parte dele (Gomez et al., 2020). Pessoas com SD apresentam comprometimento físico, cognitivo, neurológico e comportamental que lhes conferem características físicas peculiares, apresentando uma imunodeficiência que aumenta a susceptibilidade a infecções bacterianas, virais, doenças autoimunes e malignidade (De Hingh et al., 2005; Ram & Chinen, 2011; Ziętek & Kaczmarek, 2019; Antonarakis et al., 2020; Huggard et al., 2020).

Com o aumento da expectativa de vida da sociedade atual e melhorias no acesso aos serviços de saúde, pessoas com síndrome de Down estão atingindo a terceira idade com maior frequência e, sendo esta condição um modelo humano de envelhecimento prematuro ou acelerado (Gomez et al., 2020), tem aumentado o número de estudos que buscam compreender não só esta condição, mas investigar as causas de sua imunodeficiência e propor tratamentos que possibilitem uma melhor qualidade de vida a esta população (Huete-García & Otaola-Barranquero, 2021) uma vez que o déficit cognitivo, anomalias cardíacas e alterações no sistema imunológico comuns aos síndromicos, podem influenciar fortemente tanto na sua saúde sistêmica quanto na saúde bucal (Elrefadi et al., 2022).

A condição de saúde bucal na SD apresenta características peculiares e tem sido objeto de estudos (Oredugba, 2007; Krishnan et al., 2014; Azfar et al., 2018). Hipotonia muscular, macroglossia, atraso na erupção dentária, palato ogival e malformação na morfologia dentária são achados comuns associados ao alto risco de desenvolver problemas como má oclusão além das doenças crônicas bucais, cárie e doença periodontal (Al Habashneh et al., 2012; Machoet al., 2014). Associado a esses achados, a própria deficiência imunológica já predispõe estas pessoas a uma maior ocorrência de doenças bucais que podem ser agravadas por doenças sistêmicas existentes (Ram & Chinen, 2011; Huggard et al., 2020).

A doença periodontal (DP) é uma condição inflamatória crônica de origem multifatorial que se estabelece associada à disbiose do biofilme oral que atua como estímulo antigênico provocando a resposta imune do hospedeiro desencadeando um quadro inflamatório que, não tratado, levará a destruição dos tecidos de suporte dos dentes (Caton et al., 2018; Ziętek & Kaczmarek, 2019).

Na síndrome de Down, apresenta um padrão diferenciado, com maior índice de placa visível, maior sangramento gengival e maior profundidade de sondagem, numa progressão rápida ainda na juventude, especulando-se que este padrão esteja associado não somente a deficiência na higiene bucal, mas a própria interação dos fatores genéticos com as condições sistêmicas, imune e comportamentais desta população, comumente afetada por doenças crônicas como as cardiometabólicas, autoimunes e obesidade que acarretam um estado inflamatório constante (Hajishengallis, 2014; Tirado Amador et al., 2016).

Especulando-se, ainda, haver uma composição diferente no biofilme destas pessoas que favoreceria, associado a condição genética e sistêmica, o estabelecimento precoce da doença periodontal, levando a uma interação entre as células do sistema imune e os patógenos periodontais, a análise sérica dos mediadores inflamatórios possibilitaria um melhor entendimento da relação entre inflamação e doença periodontal na SD uma vez que esta análise tem demonstrado excelentes resultados (Escalona et al., 2016; Maulani et al., 2019) já tendo contribuído para um melhor entendimento na relação doença periodontal x perfil inflamatório em análises conduzidas no fluido crevicular gengival (FCG), tecido gengival e soro (Górska et al., 2003; Andrukhov et al., 2011).

Desta forma, ***no primeiro Capítulo desta Tese, temos como hipótese o seguinte questionamento: a doença periodontal influencia o nível sérico das citocinas agravando o perfil inflamatório em pessoas com síndrome de Down? Assim, em busca desta resposta, avaliamos a relação dos níveis séricos dos mediadores inflamatórios IFN- γ , IL-10, IL-17, IL-1 β , IL-4 e TNF- α e gravidade da periodontite na Síndrome de Down.***

Estudos que analisaram as condições sistêmicas na SD alertam para um maior risco de obesidade, *diabetes mellitus*, doença cardiovascular e doença de Alzheimer (Selvi et al., 2017; Magge et al., 2019; Gomez et al., 2020) associadas a um comprometimento imunológico e distúrbios hematológicos e metabólicos (Menezes et al., 2010; Nisihara et al., 2015). A associação entre a saúde sistêmica e bucal na SD já foi demonstrada em estudos anteriores reforçando a hipótese de que as condições de saúde sistêmica desta população tem reflexos na saúde bucal (Culebras-Atienza et al., 2018; Mouchrek et al., 2022) devendo ser investigadas em conjunto.

Com o aumento da expectativa de vida, pessoas com SD tem vivido mais, aumentando, com isso, o risco de maior comprometimento por doenças crônicas (Huete-García & Otaola-Barranquero, 2021). Sobrepeso, obesidade e dislipidemia tem afetado grande parte da população mundial contribuindo para desenvolvimento da síndrome

metabólica que, especificamente nessa população, é um achado frequente (Hetman & Barg, 2022).

A deficiência apresentada pelo sistema imune na SD tem sido objeto de estudo pois especula-se que o envelhecimento precoce deste sistema contribua para a manutenção de um estado hiperinflamatório constante agravando o quadro de saúde dessas pessoas.

Tanto o sobrepeso quanto a obesidade são observados nas primeiras décadas de vida na SD, mas as causas desta maior prevalência ainda são obscuras, associando-se esse achado a uma dieta inadequada, pouca atividade física, menor gasto de energia em repouso e hipotireoidismo (Bertapelli et al., 2016; Selvi et al., 2017). Estudo de caso controle realizado em crianças síndrômicas e seus irmãos, pareados por idade, avaliou níveis séricos hormonais em ambos os grupos, encontraram maiores taxas de IMC, porcentagem de gordura corporal total e leptina, peptídeo que desempenha importante papel na regulação da ingestão alimentar e no gasto energético, no grupo Caso, havendo uma correlação positiva entre IMC e níveis de leptina, reforçando um possível papel de ambos na gênese da obesidade na SD (El Gebali et al., 2014).

Investigações a respeito do risco aumentado de sobrepeso e obesidade em jovens com SD tem sugerido fortemente que, diante do seu estabelecimento precoce, se não prevenida e tratada até os 18 anos, acarretará em risco elevado de desenvolvimento de síndrome metabólica devendo, as intervenções, serem baseadas no monitoramento rigoroso de atividade física e dieta balanceada dessas pessoas (Selvi et al., 2017).

Mesmo diante da escassez de estudos a respeito dos parâmetros hematológicos na SD, evidências revelam que existem alterações que precisam ser investigadas, como uma contagem diferencial de células sanguíneas fortemente associada ao hipotireoidismo, anemia e alterações medulares como a leucemia, diagnosticadas ainda na primeira infância dessas pessoas (Nisihara et al., 2015; França et al., 2019). Associado a esses achados, o monitoramento do perfil lipídico e níveis séricos de marcadores inflamatórios na SD possibilitaria o melhor entendimento sobre a saúde dessas pessoas, devendo ser realizado desde cedo como método preditor de risco futuro de obesidade, *diabetes mellitus*, doença cardiovascular, hipotireoidismo e leucemia.

Assim, no ***Segundo Capítulo desta Tese, confirmamos que parâmetros antropométricos e metabólicos alterados podem influenciar no aumento de marcadores inflamatórios séricos na síndrome de Down. Buscando esta resposta, investigamos a existência de uma correlação entre os parâmetros antropométricos e metabólicos com marcadores inflamatórios em pessoas com SD.***

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Síndrome de Down

A síndrome de Down (SD) ou Trissomia do 21 é a desordem genômica associada a um grau variável de deficiência intelectual mais comum da espécie humana, afetando 1:600 nascidos vivos (Azfar et al., 2018; Huete-García & Otaola-Barranquero, 2021). Caracterizada por uma cópia extra do cromossomo 21, apresenta manifestações que afetam múltiplos sistemas corporais, em particular o neurológico, o cardiovascular e o musculoesquelético (Nuernberg et al., 2019a).

Pessoas com SD são mais propensas a apresentarem hipotireoidismo, doenças autoimunes, apneia obstrutiva do sono, epilepsia, problemas de audição e visão, distúrbios hematológicos (incluindo leucemia), infecções recorrentes, anomalias gastrointestinais, distúrbios de ansiedade (Zhang et al., 2017; Weber et al., 2020; Antonarakis et al., 2020) e início precoce da doença de Alzheimer (Moncaster et al., 2010; Wisniewski et al., 2011; Wiseman et al., 2015; Castro et al., 2017a). Na cavidade bucal, macroglossia, agenesia, dentes conóides, palato em ogiva, prognatismo e doença periodontal são achados frequentes (Anders & Davis, 2010; Gomez et al., 2020).

A doença periodontal é uma doença bucal crônica, de origem multifatorial cuja manifestação e progressão dependem de fatores de risco e de determinantes, sociais, sistêmicos e genéticos inerentes ao hospedeiro, além da composição microbiana do biofilme dental (Falcao & Bullón, 2019a). Na síndrome de Down, a doença periodontal tem progressão rápida apresentando maior índice de placa visível, de sangramento gengival e maior média de profundidade de sondagem (Nuernberg et al., 2019b; Kamer et al., 2016; Tirado Amador et al., 2016; Ziętek & Kaczmarek, 2019), sendo investigados os seus fatores inflamatórios epidemiologicamente associados a outras doenças crônicas também influenciadas pela inflamação nesta população, incluindo doenças cardiometabólicas, autoimunes, câncer e doenças neurodegenerativas (Hajishengallis & Chavakis, 2021).

Níveis elevados de citocinas em fluído crevicular gengival (FCG) e sua possível relação com a condição periodontal já foram investigados (Tsilingaridis et al., 2012, 2014) mas ainda não existem estudos relacionando a condição periodontal com níveis séricos destes marcadores na SD, tendo sido sugerido fortemente que a monitoração dos mesmos, o mais cedo possível, possa ser usado como método preditor de risco doenças

sistêmicas futuras (Rostami et al., 2012).

2.2 Perfis imunológico, antropométrico e metabólico na SD

Uma imunodeficiência tem sido mostrada em estudos na SD há décadas, entretanto os mecanismos através do qual a mesma ocorre ainda não foram plenamente esclarecidos (Ram & Chinen, 2011; Falcao & Bullón, 2019). Condições metabólicas, a exemplo do aumento do índice de massa corporal (IMC), mostrando maior risco de sobrepeso e obesidade na SD tem sido implicadas com estado inflamatório constante que agrava a recorrência de infecções, distúrbios hematológicos, dislipidemia, hipotireoidismo e doença periodontal (Mazurek & Wyka, 2015).

Sobrepeso e obesidade são uma crescente preocupação em saúde pública (Oulmane et al., 2021), com alarmante aumentos destas taxas em crianças ainda em fase escolar e adultos jovens (World Health Organization. Regional Office for Europe, 2022.). Condições clínicas presentes na SD como os defeitos cardíacos congênitos, hipotonia muscular, hipotireoidismo, distúrbios gastrointestinais, déficit cognitivo e apneia obstrutiva do sono podem influenciar o acúmulo de gordura corporal aumentando o risco de desenvolvimento da síndrome metabólica (Bull et al., 2011).

A dislipidemia, com níveis de triglicérides e colesterol elevados também tem sido relatada como uma condição prevalente na SD (Adelekan et al., 2012; Real de Asua et al., 2014) devendo, o perfil lipídico, ser monitorado o mais precocemente possível, independente da presença de fatores de risco, como medida preventiva contra doenças cardiovasculares (De la Piedra et al., 2017).

Algumas dessas doenças, como as cardiovasculares e o *diabetes* tipo II ocasionam alterações no metabolismo sendo fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome metabólica (SM), condição patológica caracterizada por obesidade abdominal, intolerância à glicose, resistência à insulina, hipertensão, elevação do triglicérides plasmático e HDL baixo (Xavier Kalinoski et al., 2012; Saklayen, 2018).

A prevalência do sobrepeso e da obesidade é relativamente maior nas crianças com SD comparadas as não sindrômicas, representando um alto risco de comorbidades futuras uma vez que tem crescido a sua expectativa de vida (Trotta et al., 2011; Muireann O'Shea et al., 2015; De la Piedra et al., 2017). Entretanto, ainda são escassas as evidências a respeito da causa direta dessa prevalência que parece estar associada a fatores fisiológicos, como o metabolismo basal diminuído, hipotireoidismo e fatores

comportamentais, como baixo nível de atividade física e padrão dietético inadequado (Murray, 2010; Paul et al., 2019).

Comparativamente as crianças não sindrômicas, as com SD também tem crescimento mais lento favorecendo, a ocorrência precoce de sobrepeso e obesidade, (Xavier Kalinoski et al., 2012) que mantém elevados os níveis séricos de glóbulos brancos, linfócitos, proteína C reativa (PCR), IL-6 e TNF- α levando a um quadro de inflamação sistêmica subclínica (Bahadır et al., 2015). Níveis elevados de neutrófilos, linfócitos, macrófagos e monócitos atuam como indicadores que refletem um grau de inflamação associado ao IMC e a obesidade (Türkkan et al., 2022), demonstrando uma complexa rede de interações envolvendo células relacionadas ao sistema imunológico (Nathan, 2006).

2.3 Relação da Síndrome de Down com a Doença Periodontal.

A doença periodontal (DP) consiste em um grupo de patologias crônicas inflamatórias de origem multifatorial que inclui a gengivite e a periodontite, caracterizando-se por um quadro de destruição progressiva dos tecidos gengivais e do aparato de suporte dos dentes, associada a presença de um biofilme disbiótico que atua como estímulo antigênico constante provocando uma exuberante resposta imune aos patógenos periodontais (Jaramillo et al., 2014; Caton et al., 2018; Ziętek & Kaczmarek, 2019).

O biofilme dental tem composição diversa e se forma de maneira ordenada (Marsh, 2006) levando ao estabelecimento de um quadro inflamatório promovendo uma interação entre os patógenos periodontais e as células do sistema imune (Yücel et al., 2008) mediando a resposta que induz ao aumento da produção sistêmica das citocinas inflamatórias e seus receptores que desempenham um papel importante no início, progressão e modulação da resposta do hospedeiro a DP (Górska et al., 2003; Gupta, 2012; Lobão et al., 2019) dando início a uma cascata de sinalização intra celular que resulta em alterações fenotípicas nas células via regularização gênica alterada (Teles et al., 2010; (Preshaw & Taylor, 2011; Escalona et al., 2016) achado bastante fundamentado (Johnson et al., 2004; Duarte et al., 2010; Andrukhov et al., 2011; Akram et al., 2016; Pan et al., 2019).

A composição dos patógenos presentes no biofilme na SD pode favorecer a permanência de um processo inflamatório crônico, sendo um ponto chave para compreensão do comportamento da periodontite nessas pessoas (Wimke Reuland-Bosma,

Johan van Dijk, 1986; Sakellari et al., 2005; Escalona et al., 2016). Em crianças com SD foram encontrados patógenos do "complexo vermelho", *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*, além de *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus* e *Capnocytophaga* já na primeira infância. A presença de *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* também foram encontradas nos perfis microbiológicos subgingivais nessas crianças (Reuland-Bosma et al., 2001a; Amano et al., 2008).

Foi observada uma correlação entre alta prevalência de periodontite, resposta imune alterada e condições metabólicas na SD (Culebras-Atienza et al., 2018; Mouchrek et al., 2022) evoluindo através da interação dos fatores genéticos (Chatzopoulos et al., 2016; Zoheir et al., 2022), comportamentais (Slayton, 2006; Emecen-Huja et al., 2019), carga de agentes microbianos (Sakellari et al., 2005; Garlet, 2010) e resposta imune do hospedeiro (AlJehani, 2014; Yost et al., 2015). Especula-se que uma resposta imune alterada e não somente uma dificuldade de higienização causada pelo déficit cognitivo e motor, seja a chave para explicar o seu estabelecimento precoce e sua rápida progressão na SD (Faria Carrada et al., 2016; Van de Wiel et al., 2018; Coo et al., 2021).

Como primeiro Capítulo desta tese, levantamos a hipótese de que existe uma associação entre a gravidade da periodontite e os níveis séricos das citocinas IFN- γ , IL-10, IL-17, IL-1 β , IL-4 e TNF- α em pessoas com síndrome de Down. No segundo Capítulo, confirmaremos a hipótese da correlação de parâmetros antropométricos e metabólicos com marcadores da inflamação sistêmica em pessoas com síndrome de Down.

REFERÊNCIAS

- Adelekan, T., Magge, S., Shults, J., Stallings, V., & Stettler, N. (2012). Lipid profiles of children with Down syndrome compared with their siblings. *Pediatrics*, *129*(6). <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1262>
- Akram, Z., Abduljabbar, T., Ibrahim, M., Hassan, A., Javed, F., & Vohra, F. (2016). *Cytokine Profile in Chronic Periodontitis Patients with and without Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis*. 2016.
- Al Habashneh, R., Al-Jundi, S., Khader, Y., & Nofel, N. (2012). Oral health status and reasons for not attending dental care among 12- to 16-year-old children with Down syndrome in special needs centres in Jordan. *International Journal of Dental Hygiene*, *10*(4), 259–264. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5037.2012.00545.x>
- AlJehani, Y. A. (2014). Risk Factors of Periodontal Disease: Review of the Literature. *International Journal of Dentistry*, *2014*, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2014/182513>
- Amano, A., Murakami, J., Akiyama, S., & Morisaki, I. (2008). Etiologic factors of early-onset periodontal disease in Down syndrome. *Japanese Dental Science Review*, *44*(2), 118–127. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2008.07.001>
- Anders, P. L., & Davis, E. L. (2010). Oral health of patients with intellectual disabilities: A systematic review. *Special Care in Dentistry*, *30*(3), 110–117. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2010.00136.x>
- Andrukhov, O., Ulm, C., Reischl, H., Nguyen, P. Q., Matejka, M., & Rausch-Fan, X. (2011). Serum Cytokine Levels in Periodontitis Patients in Relation to the Bacterial Load. *Journal of Periodontology*, *82*(6), 885–892. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100425>
- Antonarakis, S. E., Skotko, B. G., Rafii, M. S., Strydom, A., Pape, S. E., Bianchi, D. W., Sherman, S. L., & Reeves, R. H. (2020). Down syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, *6*(1), 1–20. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0143-7>
- Azfar, M., Khan, I., Iqbal, N., Khawar, N., & Abid, K. (2018). Oral Health of Individuals with Down Syndrome in Karachi, Pakistan. *Journal of the Pakistan Dental Association*, *27*(04), 190–194. <https://doi.org/10.25301/jpda.274.190>
- Bahadır, A., Baltacı, D., Türker, Y., Türker, Y., Iliev, D., Öztürk, S., Deler, M. H., & Sarıgüzel, Y. C. (2015). Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio indicative of inflammatory state in patients with obesity and metabolic syndrome? *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, *15*(10), 816–822. <https://doi.org/10.5152/akd.2014.5787>
- Bertapelli, F. et al. Overweight and obesity in children and adolescents with Down Syndrome: prevalence, determinants, consequences, and interventions: A literature review. *Research in Developmental Disabilities*, v. 57, p. 181–192, 2016.
- Bull, M. J., Saal, H. M., Braddock, S. R., Enns, G. M., Gruen, J. R., Perrin, J. M., Saul, R. A., Tarini, B. A., Hersh, J. H., Mendelsohn, N. J., Hanson, J. W., Lloyd-Puryear, M. A., Musci, T. J., Rasmussen, S. A., Downs, S. M., & Spire, P. (2011). Clinical report - Health supervision for children with Down syndrome. In *Pediatrics* (Vol. 128, Issue 2, pp. 393–406). American Academy of Pediatrics. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1605>
- Castro, P., Zaman, S., & Holland, A. (2017). Alzheimer’s disease in people with Down’s syndrome: the prospects for and the challenges of developing preventative treatments. *Journal of Neurology*, *264*(4), 804–813. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8308-8>
- 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. (2018). *A new classification scheme for periodontal and peri - implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification*. *45*(March). <https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>
- Chatzopoulos, G. S., Doufexi, A. E., & Kalogirou, F. (2016). Association of susceptible genotypes to periodontal disease with the clinical outcome and tooth survival after non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, *21*(1), e14–e29. <https://doi.org/10.4317/medoral.20638>
- Culebras-Atienza, E., Silvestre, F. J., & Silvestre-Rangil, J. (2018). Possible association between obesity and periodontitis in patients with down syndrome. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, *23*(3), e335–e343. <https://doi.org/10.4317/medoral.22311>
- De Hingh, Y. C. M., Van Der Vossen, P. W., Gemen, E. F. A., Mulder, A. B., Hop, W. C. J., Brus, F., & De Vries, E. (2005). Intrinsic abnormalities of lymphocyte counts in children

- with Down syndrome. *Journal of Pediatrics*, 147(6), 744–747.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.07.022>
- de la Piedra, M. J., Alberti, G., Cerda, J., Cárdenas, A., Paul, M. A., & Lizama C., M. (2017). High frequency of dyslipidemia in children and adolescents with Down Syndrome. *Revista Chilena de Pediatría*, 88(5), 595–601. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062017000500004>
- Duarte, P. M., da Rocha, M., Sampaio, E., Mestnik, M. J., Feres, M., Figueiredo, L. C., Bastos, M. F., & Faveri, M. (2010). Serum Levels of Cytokines in Subjects With Generalized Chronic and Aggressive Periodontitis Before and After Non-Surgical Periodontal Therapy: A Pilot Study. *Journal of Periodontology*, 81(7), 1056–1063.
<https://doi.org/10.1902/jop.2010.090732>
- Elrefadi, R., Beayou, H., Herwis, K., & Musrati, A. (2022). Oral health status in individuals with Down syndrome. *Libyan Journal of Medicine*, 17(1).
<https://doi.org/10.1080/19932820.2022.2116794>
- El Gebali, H. H. et al. Leptin, insulin like growth factor-1 and thyroid profile in a studied sample of Egyptian children with Down syndrome. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, v. 15, n. 2, p. 131–138, 2014.
- Emecen-Huja, P., Li, H. F., Ebersole, J. L., Lambert, J., & Bush, H. (2019). Epidemiologic evaluation of Nhanes for environmental Factors and periodontal disease. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44445-3>
- Escalona, L. A., Mastromatteo-Alberga, P., & Correnti, M. (2016). Cytokine and metalloproteinases in gingival fluid from patients with chronic periodontitis. *Investigacion Clinica*, 57(2), 131–142. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28429894>
- Falcao, A., & Bullón, P. (2019a). A review of the influence of periodontal treatment in systemic diseases. *Periodontology 2000*, 79(1), 117–128. <https://doi.org/10.1111/prd.12249>
- Falcao, A., & Bullón, P. (2019b). A review of the influence of periodontal treatment in systemic diseases. *Periodontology 2000*, 79(1), 117–128. <https://doi.org/10.1111/prd.12249>
- Faria Carrada, C., Almeida Ribeiro Scalioni, F., Evangelista Cesar, D., Lopes Devito, K., Ribeiro, L. C., & Almeida Ribeiro, R. (2016). Salivary Periodontopathic Bacteria in Children and Adolescents with Down Syndrome. *PLOS ONE*, 11(10), e0162988.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162988>
- França, L. F. de C., da Silva, F. R. P., di Lenardo, D., Alves, E. H. P., Nascimento, H. M. S., da Silva, I. A. T., Vasconcelos, A. C. C. G., & Vasconcelos, D. F. P. (2019). Comparative analysis of blood parameters of the erythrocyte lineage between patients with chronic periodontitis and healthy patients: Results obtained from a meta-analysis. In *Archives of Oral Biology* (Vol. 97, pp. 144–149). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.10.024>
- Garlet, G. P. (2010). Critical reviews in oral biology & medicine: Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: A re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *Journal of Dental Research*, 89(12), 1349–1363.
<https://doi.org/10.1177/0022034510376402>
- Gomez, W., Morales, R., Maracaja-Coutinho, V., Parra, V., & Nassif, M. (2020). Down syndrome and alzheimer's disease: Common molecular traits beyond the amyloid precursor protein. *Aging*, 12(1), 1011–1033. <https://doi.org/10.18632/aging.102677>
- Górska, R., Gregorek, H., Kowalski, J., Laskus-Perendyk, A., Syczewska, M., & Madaliński, K. (2003). Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(12), 1046–1052. <https://doi.org/10.1046/j.0303-6979.2003.00425.x>
- Gupta, G. (2012). Gingival crevicular fluid as a periodontal diagnostic indicator--I: Host derived enzymes and tissue breakdown products. *Journal of Medicine and Life*, 5(4), 390–397.
- Hajishengallis, G. (2014). Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: Keystones, pathobionts, and host response. *Trends in Immunology*, 35(1), 3–11.
<https://doi.org/10.1016/j.it.2013.09.001>
- Hajishengallis, G., & Chavakis, T. (2021). Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nature Reviews Immunology*, 21(7), 426–440.
<https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>
- Hetman, M., & Barg, E. (2022). Pediatric Population with Down Syndrome: Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease and Their Assessment Using Omics Techniques—Review.

- In *Biomedicines* (Vol. 10, Issue 12). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123219>
- Huete-García, A., & Otaola-Barranquero, M. (2021). Demographic assessment of down syndrome: A systematic review. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 18, Issue 1, pp. 1–12). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijerph18010352>
- Huggard, D., Doherty, D. G., & Molloy, E. J. (2020). Immune Dysregulation in Children With Down Syndrome. In *Frontiers in Pediatrics* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00073>
- Jaramillo, A., Duque, A., Contreras, A., Botero, J. E., & Rösing, C. K. (2014). Periodontal disease in children and adolescents of Latin America. *Periodontology 2000*, 67(1), 34–57. <https://doi.org/10.1111/prd.12072>
- Johnson, R. B., Wood, N., & Serio, F. G. (2004). Interleukin-11 and IL-17 and the Pathogenesis of Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*, 75(1), 37–43. <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.1.37>
- Krishnan, C., Kumari, B., Sivakumar, G., Ganesh, P., & Iyer, S. (2014). Evaluation of oral hygiene status and periodontal health in Down's syndrome subjects in comparison with normal healthy individuals. *Journal of Indian Academy of Dental Specialist Researchers*, 1(2), 47. <https://doi.org/10.4103/2229-3019.148237>
- Lobão Walder, J. de M., De Carvalho, R. C. C., Leite, S. A. M., Rodrigues, V. P., Batista, J. E., Gomes-Filho, I. S., & Pereira, A. L. A. (2019). Relationship between periodontal outcomes and serum biomarkers changes after non-surgical periodontal therapy. *Anais Da Academia Brasileira de Ciências*, 91(2). <https://doi.org/10.1590/0001-3765201920170652>
- Macho, V., Coelho, A., Areias, C., Macedo, P., & Andrade, D. (2014). Craniofacial features and specific oral characteristics of Down syndrome children. *Oral Health and Dental Management*, 13(2), 408–411. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24984656>
- Magge, S. N., Zemel, B. S., Pipan, M. E., Gidding, S. S., & Kelly, A. (2019). *Cardiometabolic Risk and Body Composition in Youth With Down Syndrome*. www.aappublications.org/news
- Marsh, P. D. (2006). Dental plaque as a biofilm and a microbial community - Implications for health and disease. *BMC Oral Health*, 6(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1186/1472-6831-6-S1-S14>
- Maulani, C., Masulili, S. L. C., Priyadharsini, S., Susmiarsih, T. P., & Auerkari, E. I. (2019). Positive correlation between the level of interferon-gamma and the severity of periodontitis. *Pesquisa Brasileira Em Odontopediatria e Clinica Integrada*, 19(1), 1–9. <https://doi.org/10.4034/PBOCI.2019.191.118>
- Mazurek, D., & Wyka, J. (2015). Down syndrome--genetic and nutritional aspects of accompanying disorders. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 66(3), 189–194.
- Menezes, A. E. B., Leal, L. P., & Osório, M. M. (2010). Validation of hematimetric indices in the etiologic diagnosis iron deficiency anemia in 6 to 23 months-old toddlers. *Revista de Enfermagem UFPE on Line*, 4(2), 749. <https://doi.org/10.5205/reuol.930-7320-1-le.0402201037>
- Moncaster, J. A., Pineda, R., Moir, R. D., Lu, S., Burton, M. A., Ghosh, J. G., Ericsson, M., Soscia, S. J., Mocofanescu, A., Folkerth, R. D., Robb, R. M., Kuszak, J. R., Clark, J. I., Tanzi, R. E., Hunter, D. G., & Goldstein, L. E. (2010). Alzheimer's disease amyloid- β links lens and brain pathology in down syndrome. *PLoS ONE*, 5(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010659>
- Mouchrek, M. M. M., Franco, M. M., da Silva, L. A., Martins, K. A. C., Conceição, S. I. O. da, Rodrigues, V. P., & Benatti, B. B. (2022). Identifying metabolic parameters related to severity and extent of periodontitis in down syndrome patients. *Journal of Periodontal Research*. <https://doi.org/10.1111/jre.13028>
- Muireann O'Shea, Carol O'Shea, Louise Gibson, Jhenifer Leo, & Catherine Carty. (2015). The prevalence of obesity in children and young people with Down syndrome. *Journal of Epidemiology*, 25(1), 20–29. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20130081>
- Murray, J. R.-K. Patricia. (2010). *Obesity in Children with Down Syndrome: Background and Recommendations for Management*. 36(6).

- Nathan, C. (2006). Neutrophils and immunity: Challenges and opportunities. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 6, Issue 3, pp. 173–182). <https://doi.org/10.1038/nri1785>
- Nisihara, R., Souza, A. S. C., Finatti, L. R., & Palmieri, N. O. (2015). Hematological parameters in children with Down syndrome. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 51(2), 85–90. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20150015>
- Nuernberg, M. A. A., Ivanaga, C. A., Haas, A. N., Aranega, A. M., Casarin, R. C. V., Caminaga, R. M. S., Garcia, V. G., & Theodoro, L. H. (2019a). Periodontal status of individuals with Down syndrome: sociodemographic, behavioural and family perception influence. *Journal of Intellectual Disability Research*, 63(10), 1181–1192. <https://doi.org/10.1111/jir.12629>
- Nuernberg, M. A. A., Ivanaga, C. A., Haas, A. N., Aranega, A. M., Casarin, R. C. V., Caminaga, R. M. S., Garcia, V. G., & Theodoro, L. H. (2019b). Periodontal status of individuals with Down syndrome: sociodemographic, behavioural and family perception influence. *Journal of Intellectual Disability Research*, 63(10), 1181–1192. <https://doi.org/10.1111/jir.12629>
- Oredugba, F. A. (2007). Oral health condition and treatment needs of a group of Nigerian individuals with Down syndrome. *Down's Syndrome, Research and Practice : The Journal of the Sarah Duffen Centre / University of Portsmouth*, 12(1), 72–76. <https://doi.org/10.3104/reports.2022>
- Oulmane, Z., Hilali, M. K., & Cherkaoui, M. (2021). Obesity and overweight in youth and adults with Down syndrome in Morocco: Prevalence and determinants. *Nutrition Clinique et Metabolisme*, 35(3), 200–206. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2021.03.005>
- Pan, W., Wang, Q., & Chen, Q. (2019). The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *International Journal of Oral Science*, July. <https://doi.org/10.1038/s41368-019-0064-z>
- Paul, Y., Ellapen, T. J., Barnard, M., Hammill, H. V., & Swanepoel, M. (2019). The health benefits of exercise therapy for patients with Down syndrome: A systematic review. *African Journal of Disability*, 8. <https://doi.org/10.4102/ajod.v8i0.576>
- Preshaw, P. M., & Taylor, J. J. (2011). How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *Journal of Clinical Periodontology*, 38(SUPPL. 11), 60–84. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01671.x>
- Ram, G., & Chinen, J. (2011). Infections and immunodeficiency in Down syndrome. In *Clinical and Experimental Immunology* (Vol. 164, Issue 1, pp. 9–16). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04335.x>
- Real de Asua, D., Parra, P., Costa, R., Moldenhauer, F., & Suarez, C. (2014). Evaluation of the impact of abdominal obesity on glucose and lipid metabolism disorders in adults with Down syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 35(11), 2942–2949. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.07.038>
- Reuland-Bosma, W., Van Der Reijden, W. A., & Van Winkelhoff, A. J. (2001). Absence of a specific subgingival. *J Clin Periodontol*, 28, 1004–1009.
- Rostami, M. N., Douraghi, M., Mohammadi, A. M., & Nikmanesh, B. (2012). Altered serum pro-inflammatory cytokines in children with Down's syndrome. *European Cytokine Network*, 23(2), 64–67. <https://doi.org/10.1684/ecn.2012.0307>
- Sakellari, D., Arapostathis, K. N., & Konstantinidis, A. (2005). Periodontal conditions and subgingival microflora in Down syndrome patients. A case-control study. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(6), 684–690. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00737.x>
- Saklayen, M. G. (2018). The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. In *Current Hypertension Reports* (Vol. 20, Issue 2). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
- Selvi, P. G., Srinivasan, K., Koteeswary, P., Shastri, D., Kumar Babu, S., & Author, C. (2017). Prevalence of Overweight and Obesity in Down Syndrome. *International Journal of Health Sciences & Research (Www.Ijhsr.Org)*, 7, 75. www.ijhsr.org
- Slayton, R. L. (2006). Genetics and environmental factors play important roles in the risk for

- periodontal disease and edentulism. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 6(3), 238–239. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2006.06.011>
- Teles, R. P., Gursky, L. C., Faveri, M., Rosa, E. A., Teles, F. R. F., Feres, M., Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2010). Relationships between subgingival microbiota and GCF biomarkers in generalized aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(4), 313–323. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01534.x>
- Tirado Amador, L., Ramos Martínez, K., & Arrieta Vergara, K. (2016). Enfermedad periodontal y factores relacionados en escolares con síndrome de Down en Cartagena, Colombia TT - Periodontal disease and related factors in scholars with Down syndrome from Cartagena, Colombia. *Avances en Odontoestomatología*, 32(4), 205–213. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852016000400004&lang=pt
- Trotta, M. B. F., Serro Azul, J. B., Wajngarten, M., Fonseca, S. G., Goldberg, A. C., & Kalil, J. E. (2011). Inflammatory and Immunological parameters in adults with Down syndrome. *Immunity and Ageing*, 8. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-8-4>
- Tsilingaridis, G., Yucel-Lindberg, T., Concha Quezada, H., & Modéer, T. (2014). The relationship between matrix metalloproteinases (MMP-3, -8, -9) in serum and peripheral lymphocytes (CD8+, CD56+) in Down syndrome children with gingivitis. *Journal of Periodontal Research*, 49(6), 742–750. <https://doi.org/10.1111/jre.12157>
- Tsilingaridis, G., Yucel-lindberg, T., & Modéer, T. (2012). *T-helper-related cytokines in gingival crevicular fluid from adolescents with Down syndrome*. 267–273. <https://doi.org/10.1007/s00784-010-0495-6>
- Türkkan, E., Dağ, N. Ç., Arabacı, Ç., Dikker, O., & Dağ, H. (2022). Evaluation of Inflammatory Hematological Ratios (NLR, PLR, MLR and Monocyte/HDL-Cholesterol Ratio) in Obese Adolescents. *IBEROAMERICAN JOURNAL OF MEDICINE*, 01, 11–17. <https://doi.org/10.53986/ibjm.2022.0002>
- van de Wiel, B., van Loon, M., Reuland, W., & Bruers, J. (2018). Periodontal disease in Down's syndrome patients. A retrospective study. *Special Care in Dentistry*, 38(5), 299–306. <https://doi.org/10.1111/scd.12314>
- Weber, G. E., Koenig, K. A., Khrestian, M., Shao, Y., Tuason, E. D., Gramm, M., Lal, D., Leverenz, J. B., & Bekris, L. M. (2020). An Altered Relationship between Soluble TREM2 and Inflammatory Markers in Young Adults with Down Syndrome: A Preliminary Report. *The Journal of Immunology*, 204(5), 1111–1118. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1901166>
- WHO Technical Report Series. (2000). *WHO Technical Report Series OBESITY: PREVENTING AND MANAGING THE GLOBAL EPIDEMIC*.
- Wimke Reuland-Bosma, Johan van Dijk, L. van der W. (1986). Coastal and estuarine processes. In *J Clin Periodontol* 13 (pp. 290–300). <https://doi.org/10.1142/7114>
- Wiseman, F. K., Al-Janabi, T., Hardy, J., Karmiloff-Smith, A., Nizetic, D., Tybulewicz, V. L. J., Fisher, E. M. C., & Strydom, A. (2015). A genetic cause of Alzheimer disease: Mechanistic insights from Down syndrome. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(9), 564–574. <https://doi.org/10.1038/nrn3983>
- Wisniewski, K., Dalton, A., McLachlan, D., Wen, G., & Wisniewski, H. (2011). Alzheimer's disease in Down's syndrome: Clinicopathologic studies. *Neurology*, 77(11), 1083–1083. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000405415.07883.36>
- World Health Organization. Regional Office for Europe. (n.d.). *WHO European Regional Obesity : Report 2022* (2022nd ed.).
- Wu, D., Lin, Z., Zhang, S., Cao, F., Liang, D., & Zhou, X. (2020). Decreased Hemoglobin Concentration and Iron Metabolism Disorder in Periodontitis: Systematic Review and Meta-Analysis. In *Frontiers in Physiology* (Vol. 10). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01620>
- Xavier Kalinoski, A., Carriconde Marques, A., Garcia Jung, L., & Brisolara Xavier, G. (2012). Prevalence risk factors metabolic syndrome in adults with Down syndrome from the city of Pelotas. *Rev Bras Ativ Fis e Saúde*, 7(5), 396–402. <https://doi.org/10.12820/2317>
- Yost, S., Duran-Pinedo, A. E., Teles, R., Krishnan, K., & Frias-Lopez, J. (2015). Functional

- signatures of oral dysbiosis during periodontitis progression revealed by microbial metatranscriptome analysis. *Genome Medicine*, 7(1), 1–19.
<https://doi.org/10.1186/s13073-015-0153-3>
- Yücel, Ö. Ö., Berker, E., Gariboğlu, S., & Otlu, H. (2008). Interleukin-11, interleukin-1 β , interleukin-12 and the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(5), 365–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01212.x>
- Zhang, Y., Che, M., Yuan, J., Yu, Y., Cao, C., Qin, X.-Y., & Cheng, Y. (2017). Aberrations in circulating inflammatory cytokine levels in patients with Down syndrome: a meta-analysis. In *Oncotarget* (Vol. 8, Issue 48). www.impactjournals.com/oncotarget/
- Ziętek, M., & Kaczmarek, U. (2019). Oral hygiene and periodontal status in children and adolescents with Down syndrome. *Nowa Stomatologia*, 24(1).
<https://doi.org/10.25121/ns.2019.24.1.20>
- Zoheir, N., Kurushima, Y., Lin, G. H., & Nibali, L. (2022). Periodontal infectogenomics: a systematic review update of associations between host genetic variants and subgingival microbial detection. In *Clinical Oral Investigations* (Vol. 26, Issue 3, pp. 2209–2221). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH.
<https://doi.org/10.1007/s00784-021-04233-8>

3 CAPÍTULO 1

(Artigo a ser submetido ao periódico Journal Cytokine)

Ma. Kátia Maria Martins Veloso (Orcid ID: 0000-0002-0496-286X)

Prof. Monique Maria Melo Mouchrek (Orcid ID: 0000-0001-9860-6972)

Ma. Joana Albuquerque Bastos de Sousa (Orcid ID: 0000-0001-6170-446)

Prof. Cecilia Cláudia Costa Ribeiro (Orcid ID: 0000-0003-0041-7618)

Prof. Vandilson Pinheiro Rodrigues (Orcid ID: 0000-0002-6785-7864)

Prof. Bruno Braga Benatti (Orcid ID: 0000-0002-2080-2217)

Tipo de Artigo: Artigo Original Periodontia Clínica.

Título: Existe associação entre níveis séricos dos mediadores inflamatórios em pessoas com Síndrome de Down e gravidade da periodontite? Estudo caso-controle.

Título Resumido: mediadores inflamatórios e periodontite na Síndrome de Down.

Autores: Kátia Maria Martins Veloso^{1*}, Monique Maria Melo Mouchrek², Joana Albuquerque Bastos de Sousa³, Cecília Cláudia Costa Ribeiro⁴, Vandilson Pinheiro Rodrigues⁵, Bruno Braga Benatti⁶.

¹ Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Universidade Federal do Maranhão. São Luís, Maranhão, Brasil. ² Doutora em Odontologia. Universidade Federal do Maranhão. São Luís, Maranhão, Brasil. ³ Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Universidade Federal do Maranhão. São Luís, Maranhão, Brasil. ⁴ Departamento de Morfologia. Universidade Federal do Maranhão. São Luís, Maranhão, Brasil. ⁵ Departamento de Odontologia. Universidade Federal do Maranhão. São Luís, Maranhão, Brasil. ⁶ Departamento de Odontologia. Universidade Federal do Maranhão. São Luís, Maranhão, Brasil

Autor de Correspondência ^{1*}: Kátia Maria Martins Veloso. Universidade Federal do Maranhão, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Avenida dos Portugueses, s/n, Campus Universitário do Bacanga, CEP: 65.085-580, São Luís, MA, Brazil. Fax: +55 98 33018572. Email: katia.veloso@discente.ufma.br

Declaração de conflito de interesse e fonte de financiamento

Os autores declaram que não têm conflito de interesses. O apoio financeiro para esta pesquisa foi fornecido pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Maranhão (FAPEMA), Brasil, número da Concessão/Prêmio: 155225/2017

Finace Code 001: Este estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

RESUMO

Objetivo: Analisar a relação entre os níveis séricos das citocinas inflamatória (IFN- γ , IL-10, IL-17, IL-1 β , IL-4 e TNF- α) e gravidade da periodontite em indivíduos com síndrome de Down (SD). **Materiais e métodos:** Estudo caso-controle em indivíduos com SD (n=43) e não síndrômicas (n=20). Todos os participantes foram submetidos a exame clínico periodontal com mensuração de profundidade de sondagem (PS), nível de inserção clínica (NIC), índice de sangramento gengival (ISG) e índice de placa visível (IPV), classificados em estágios da periodontite: estágio 1 e estágio 2-4, constituindo assim dois subgrupos para o Grupo Caso e Grupo Controle. Níveis séricos de IFN- γ , IL-10, IL-17, IL-1 β , IL-4 e TNF foram comparados entre os subgrupos. **Análise Estatística:** Níveis séricos das citocinas foram analisados como variáveis contínuas para amostras independentes, para comparação caso e controle entre os quatro subgrupos, considerando estágio da periodontite e SD. A relação entre as exposição síndrome de Down e gravidade da periodontite (estágio 2-4) com o desfecho nível dos marcadores inflamatórios foram analisados em modelos de regressão linear, ajustados para idade e sexo. **Resultados:** Não houve associação entre a gravidade da periodontite com os níveis séricos das citocinas em nenhum dos subgrupos ($P < 0,05$). **Conclusão:** Indivíduos com SD tem níveis séricos de citocinas inflamatórias aumentados comparados aos não-síndrômicos, independente da gravidade da periodontite.

Palavras-chave: Periodontite. Citocinas. Síndrome de Down.

ABSTRACT

Background: Evidence suggests that individuals with Down syndrome (DS) have a high prevalence of periodontal disease (PD). Although findings such as muscular hypotonia, macroglossia, intellectual deficit, and reduced motor coordination associated with an inadequate diet favor the establishment of PD, compromised immune response seems to be the explanation for an altered inflammatory profile that could influence the systemic and oral health of this population. **Objective:** to analyze the relationship between serum levels of inflammatory cytokines (IFN- γ , IL-10, IL-17, IL-1 β , IL-4, and TNF- α) and the severity of periodontitis in individuals with Down syndrome (DS). **Method:** A case-control study in individuals with DS (n=43) and non-syndromic (n=20). All participants underwent a clinical periodontal examination with measurement of probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), gingival bleeding index (GBI), and visible plaque index (VPI), classified into stages of periodontitis: stage 1 and stage 2-4, thus constituting two subgroups for the Case Group and Control Group. Serum levels of IFN- γ , IL-10, IL-17, IL-1 β , IL-4, and TNF were compared between subgroups, and analyzed as continuous variables for independent samples, for case and control comparison between the four subgroups, considering the stage of periodontitis and SD. The relationship between Down syndrome exposure and severity of periodontitis (stage 2-4) with the outcome level of inflammatory markers was analyzed in linear regression models, adjusted for age and sex. **Results:** there was no association between the severity of periodontitis and serum cytokine levels in any of the subgroups ($P < 0.05$). **Conclusion:** Individuals with DS have increased serum levels of inflammatory cytokines compared to non-syndromic individuals, regardless of the severity of periodontitis.

Keywords: Periodontitis. Cytokine. Down Syndrome.

RELEVÂNCIA CLÍNICA

Fundamentação científica do estudo: Evidências sugerem que pessoas com síndrome de Down (SD) apresentam alta prevalência de doença periodontal (DP). Embora achados provenientes desta síndrome, como hipotonia muscular, agenesia, macroglossia, déficit intelectual e redução da coordenação motora associados a uma dieta inadequada favoreçam o estabelecimento da DP, o comprometimento da resposta imune parece ser a explicação para um perfil inflamatório alterado que poderia influenciar nas saúdes sistêmica e bucal desta população.

Principais achados: Embora níveis séricos dos mediadores inflamatórios tenham se mostrado elevados no grupo caso, a periodontite não se mostrou capaz de influenciar nestes níveis, suportando a hipótese de que a resposta imune alterada nestas pessoas seja a chave para explicar seu perfil inflamatório crônico.

Implicações práticas: A resposta imune alterada contribui para a manutenção de um estado inflamatório sistêmico constante.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD) é uma anomalia cromossômica autossômica caracterizada pela presença de uma cópia extra no cromossomo 21 (Cetiner et al., 2010). Além do comprometimento físico, cognitivo e comportamental, acarreta também susceptibilidade aumentada a infecções bacterianas, virais, doenças autoimunes e malignidade (De Hingh et al., 2005; Ziętek & Kaczmarek, 2019; Antonarakis et al., 2020).

A doença periodontal (DP) é uma infecção polimicrobiana, crônica multifatorial caracterizada pela inflamação de tecidos moles e reabsorção óssea (Kamer et al., 2016) fortemente associada a doenças sistêmicas (Relvas et al., 2022) que se estabelece a partir de uma disbiose, o meio ambiente e a imunidade do hospedeiro (Lautarescu 2017). O biofilme com patógenos específicos (Ziętek & Kaczmarek, 2019) é fator primário para seu desenvolvimento (Yost et al., 2015) atuando como estímulo antigênico constante mantendo um quadro inflamatório que induz a liberação de biomarcadores - citocinas, prostaglandinas e proteinases - produzidos nas células do hospedeiro que mediam a destruição tecidual (Gupta 2012).

A periodontite é mais prevalente em jovens com SD, evoluindo rapidamente, se não tratada, antes dos 30 anos (Amano et al., 2008; Carrada et al., 2016; De Coo et al., 2021). As defesas imunológicas reduzidas parecem ter papel de maior significância em sua patogênese do que a má higiene oral prejudicada pelo déficit motor e cognitivo (Van de Wiel et al., 2018; Scalioni et al., 2018).

Citocinas são proteínas solúveis que atuam como mediadores se ligando a receptores específicos nas células alvo iniciando uma cascata de sinalização intra celular resultando em alterações fenotípicas nas células via regularização gênica alterada (Teles et al., 2010; Preshaw & Taylor 2011; Escalona et al., 2016). Dividem-se em pró-inflamatórias (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 e IL-17) e anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-13, IFN- α , TGF- β e IL-1 antagonista) (Tawfig 2016). As citocinas estão aumentadas no fluido crevicular gengival (FCG) de pacientes com DP, (Teles et al., 2010; Fentoğlu et al., 2011; Javed et al., 2014; Papathanasiou et al., 2014; Escalona et al., 2016; Yilmaz et al., 2018; Maulani et al., 2019), sendo capazes de avaliar o microambiente periodontal e sua relação com a gravidade da periodontite.

A relação entre elevação de níveis séricos dos mediadores inflamatórios e

condição periodontal tem sido investigada reforçando sua importância no diagnóstico e prognóstico da saúde periodontal (Johnson et al., 2004; Duarte et al., 2010; Andrukhov et al., 2011; Akram et al., 2016; Pan et al., 2019). Estudos em fluido crevicular gengival (FCG) de pacientes com SD encontraram maiores níveis de citocinas relacionadas aos parâmetros periodontais (Tsilingaridis et al., 2012; Tsilingaridis et al., 2013). Não encontramos estudos investigando a relação da gravidade da periodontite com os níveis séricos de marcadores inflamatórios nesta população sendo também escassos os estudos que investigaram o comprometimento da resposta imune na SD por meio da análise de mediadores inflamatórios séricos (Cetiner et al., 2010), sobretudo em crianças (Rostami et al., 2012), que encontraram alterações significativas nos níveis de IL-4, IL-10, IFN- γ e TNF- α , o que torna plausível a hipótese de que o perfil inflamatório alterado na SD poderia influenciar a saúde periodontal dessa população.

Neste sentido, nossa investigação tem como objetivo avaliar a relação entre os níveis séricos de mediadores inflamatórios e gravidade da periodontite em indivíduos com síndrome de Down.

MATERIAL E MÉTODO

Desenho do estudo

O presente estudo caso-controle foi conduzido em São Luís, Maranhão, Brasil entre os meses de janeiro de 2018 a julho de 2021 seguindo as normas do Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE). O Projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão (parecer nº 2.530.036). Todos os participantes e seus responsáveis legais foram informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos com idade acima de 6 anos. Os critérios de exclusão consistiram em fumantes ou ex fumantes que haviam parado de fumar em um período inferior a 10 anos, indivíduos usando aparelhos ortodônticos; submetidos a tratamento periodontal nos seis meses anteriores; gestantes e indivíduos com histórico de antibioticoterapia e uso de anti-inflamatórios e /ou imunossupressores nos três meses anteriores, diabéticos, renais crônicos, pacientes com hipotireoidismo e artrite reumatoide.

Anamnese e exame clínico periodontal

A anamnese e os dados odontológicos foram coletados junto aos pais e/ou responsáveis dos pacientes que responderam a um questionário estruturado. O exame periodontal foi realizado por um único examinador, previamente treinado (coeficiente de correlação intra examinador de 0,89), sob luz artificial, por meio de secagem prévia da região com jato de ar e uso de uma sonda periodontal milimetrado tipo Williams, espelho plano e pinça clínica devidamente esterilizados.

Os dentes presentes foram avaliados por meio da padronização em seis sítios (disto- vestibular, vestibular, méso-vestibular, disto-lingual, lingual e méso-lingual) registrando-se os parâmetros: índice de sangramento gengival (ISG) e índice de Placa Visível (IPV), que avaliaram a presença ou ausência de inflamação e placa em padrão binomial (dicotômico) respectivamente, da seguinte forma: sangramento de margem gengival e placa visível – score 1 e ausência de sangramento e sem placa visível – score 0 (Ainamo & Bay 1975); profundidade de sondagem (PS), nível de inserção clínica (NIC). A periodontite foi categorizada de acordo com a gravidade em estágios de 1-4 (Tonetti et al., 2018). Para avaliação da periodontite, foram calculados os percentuais de sítios por paciente com NIC ≥ 4 mm e PS ≥ 4 mm, gerando suas médias e prevalências de acordo com a quantidade de sítios presentes (Eke et al., 2012).

Crítérios para identificação dos Casos e do Controles

O grupo caso foi formado por 58 indivíduos com Síndrome de Down atendidas na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE), em um hospital de referência para pacientes com deficiência na rede pública de saúde de São Luís e em escolas com formação educacional de apoio a pessoas com deficiência. Após o exame clínico e periodontal, foram formados dois subgrupos de pacientes com periodontite estágio 1 e com periodontite estágio 2-4. Sete pessoas desistiram devido à indisponibilidade ou falta de interesse do responsável legal em continuar participando do estudo e dois não aderiram ao exame periodontal. Durante o processamento e análise laboratorial das amostras, seis foram perdidas, resultando em uma amostra final de 43 pessoas.

Obedecendo aos mesmos critérios de inclusão e exclusão, o grupo controle foi formado por 34 participantes não síndrômicos recrutados nas clínicas do curso de

Odontologia da Universidade Federal do Maranhão e, da mesma forma que o grupo caso, foi dividido em dois subgrupos de pacientes com periodontite estágio 1 e com periodontite estágio 2-4. Dois dos selecionados não compareceram em todas as fases de coleta do estudo. Doze amostras foram perdidas durante o processamento e análise laboratorial, resultando em uma amostra final de 20 indivíduos.

Análise dos níveis séricos de citocinas

A coleta das amostras séricas por um técnico em enfermagem, foi realizada com os pacientes em jejum de 12 horas. As amostras foram coletadas em tubos de polietileno, mantidas sob refrigeração (2 °C a 8 °C) em uma caixa térmica hermeticamente fechada e transportadas até o laboratório de referência para a análise sérica das citocinas.

Para análise da quantificação das citocinas IFN- γ , IL-10, IL-17, IL-1 β , IL-4 e TNF- α em pg/ml, as amostras de soro foram descongeladas procedendo-se a análise de forma individual, sem diluição. As concentrações foram medidas simultaneamente usando o sistema analisador automático Luminex® (modelo MAGPIX; Luminex Corporation, Austin, Texas, EUA) com o Kit Milliplex® HTH17MAG-14K (EMD Millipore Corporation, Massachusetts, EUA) para o soro, de acordo com as instruções do fabricante.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando os recursos dos softwares GraphPad Prism versão 8 (GraphPad Software Inc., San Diego, USA) e SPSS versão 27.0 (IBM, Chicago, IL, USA). Inicialmente, a estatística descritiva foi realizada utilizando medidas de frequência absoluta, relativa, média, desvio-padrão (\pm dp). A normalidade da distribuição amostral foi aferida através do teste Shapiro–Wilk. A variável sexo foi avaliada com o teste exato de Fisher.

Os dados contínuos foram analisados com os testes t independente, para comparação caso e controle, e a Análise de variância (ANOVA) seguido por Tukey para a comparação entre os quatro grupos, considerando estágio da periodontite e SD. Modelos de regressão linear foram utilizados para avaliar o efeito da síndrome de Down e periodontite estágio 1, 2-4 ajustados para idade e sexo sobre o nível dos marcadores inflamatórios. Foi adotado o nível de significância de 5% para todos os testes.

RESULTADOS

Tabela 1. Distribuição das variáveis demográficas entre os grupos de estudo.

Variáveis	Grupo Caso		Grupo Controle		<i>P</i>
Idade em anos [média \pm dp]	22,9	\pm 8,3	26,3	\pm 11,8	0,204
Sexo [n (%)]					0,176
Feminino	19	(44,2)	13	(65,0)	
Masculino	24	(55,8)	7	(35,0)	

\pm dp = desvio-padrão.

Quanto à distribuição das variáveis referentes a gravidade da periodontite, não houve diferença entre os grupos ($p < 0,05$) em número de sítios com NIC ≥ 4 mm e PS ≥ 4 mm e ISG. A única variável que apresentou diferenças significantes entre os grupos foi o IPV, que apresentou média mais elevada no grupo Caso ($P < 0,05$) (Tabela 2).

Tabela 2. Análise comparativa da gravidade da periodontite entre os grupos Caso e Controle.

Variáveis	Grupo Caso		Grupo Controle		Cohen's <i>d</i>	<i>P</i>
% sítios com NIC ≥ 4 mm	8,3	\pm 13,3	5,3	\pm 7,5	0,225	0,348
% sítios com PS ≥ 4 mm	6,4	\pm 10,3	4,3	\pm 5,7	0,232	0,393
ISG	42,2	\pm 33,0	38,2	\pm 23,4	0,132	0,627
IPV	51,0	\pm 36,0	26,1	\pm 13,7	0,808	0,004*

\pm dp = desvio-padrão. *Diferenças significantes ($P < 0,05$). Cohen's *d* = tamanho do efeito da diferença das médias para dois grupos independentes. NIC = nível de inserção clínica. PS = profundidade de sondagem periodontal. ISG = índice de sangramento gengival. IPV = índice de placa visível.

A Figura 1 mostra a análise comparativa do nível sérico de citocinas de acordo com as categorias de estadiamento da periodontite nos quatro subgrupos. A gravidade da periodontite não foi associada aos níveis séricos das citocinas em nenhum dos dois grupos ($p > 0,05$). O grupo Caso apresentou níveis mais baixos de IFN- γ quando comparados ao grupo Controle com periodontite estágio 1 ($P < 0,05$). O grupo Caso com periodontite estágios 2-4 apresentou níveis de IL-10 mais alto do que os grupos Controle ($P < 0,05$). IL-17 e IL-4 se mostraram mais elevadas nos grupos Caso do que o Controle com

periodontite estágio 1. Em comparação aos controles, IL-1 β foi mais elevado no grupo Caso com periodontite estágios 2-4. TNF- α apresentou níveis mais elevados no grupo Caso com periodontite estágios 2-4 do que o Controle com periodontite estágio 1 ($P < 0,05$).

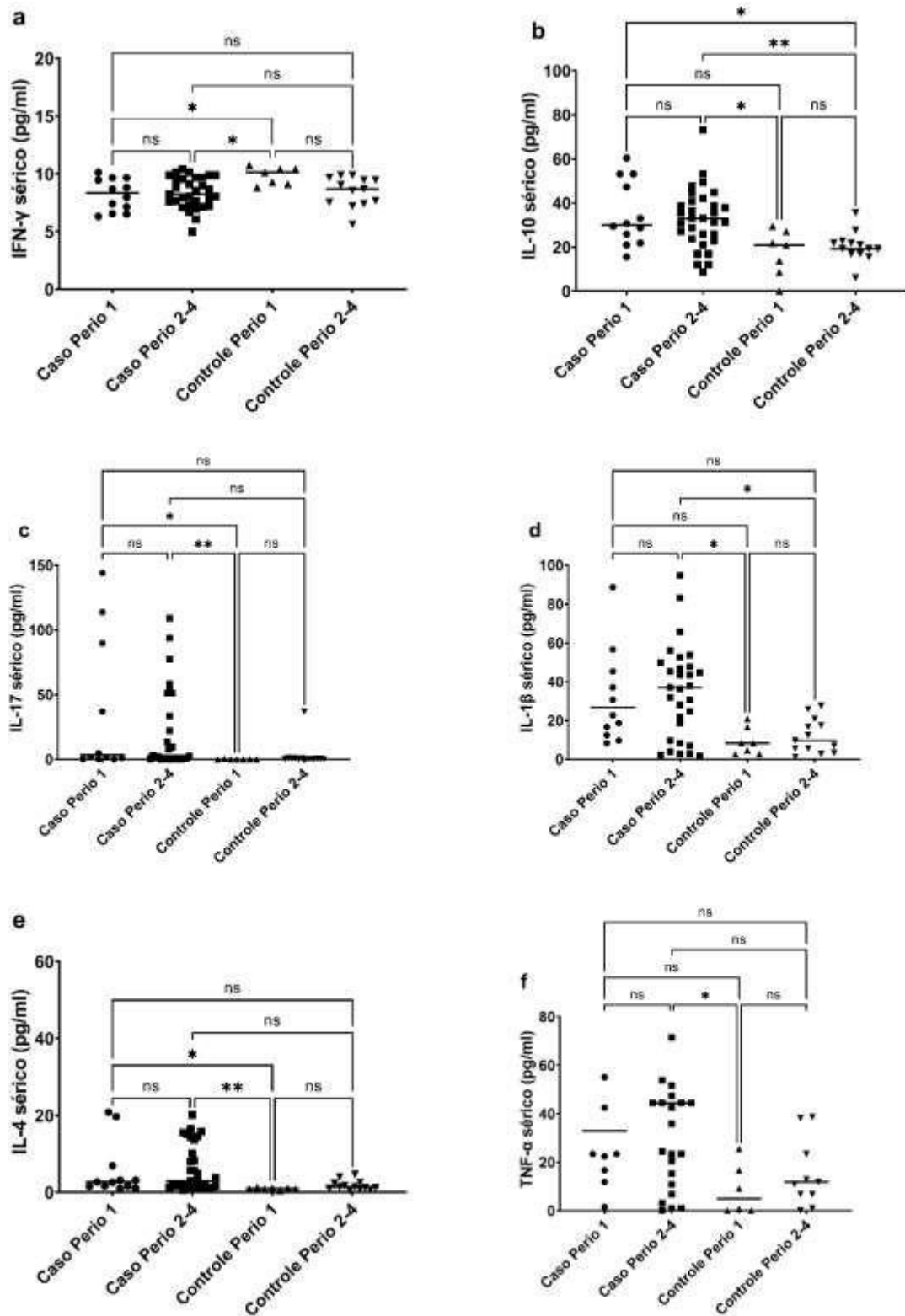


Figura 1. Análise comparativa do nível sérico de citocinas inflamatórias. Perio = estágio da periodontite. ns = não significativa. * $P < 0,05$. ** $P < 0,01$. *** $P < 0,001$. **** $P < 0,0001$.

Modelos de regressão linear foram utilizados para verificar os efeitos da SD e DP sobre

os mediadores inflamatórios ajustados para sexo e idade. A análise mostrou que a síndrome de Down está relacionada ao nível mais reduzido de IFN- γ (EP = -0,549, P = 0,049) e com o aumento dos níveis dos marcadores IL-10 (EP = 1,118, P <0,001), IL-1 β (EP = 1,056, P <0,001), IL-4 (EP = 0,933, P <0,001) e TNF- α (EP = 0,932, P <0,001). Observou-se também que IL-17 no modelo multivariado não foi relacionada aos fatores incluídos. A periodontite não foi relacionada a mudança dos níveis dos mediadores inflamatórios séricos na análise ajustada. O sexo foi relacionado aos os níveis de INF- γ e TNF- α (Tabela 3).

Tabela 3. Análise de regressão dos fatores de exposição sobre os mediadores inflamatórios séricos.

	IFN- γ	IL-10	IL-17	IL-1 β	IL-4	TNF- α
	EP (Valor P)	EP (Valor P)	EP (Valor P)	EP (Valor P)	EP (Valor P)	EP (Valor P)
R ² model	0,149	0,254	0,086	0,244	0,193	0,229
Sexo (masculino)	0,564 (0,027*)	-0,296 (0,208)	0,131 (0,612)	-0,379 (0,110)	-0,271 (0,267)	-0,688 (0,007*)
Idade	0,103 (0,423)	0,051 (0,671)	-0,137 (0,303)	-0,019 (0,875)	0,168 (0,183)	0,101 (0,424)
Síndrome de Down	-0,549 (0,049*)	1,118 (<0,001*)	0,454 (0,111)	1,056 (<0,001*)	0,933 (<0,001*)	0,932 (0,001*)
Periodontite 2-4	-0,266 (0,337)	-0,092 (0,722)	-0,044 (0,877)	-0,004 (0,988)	0,022 (0,933)	-0,162 (0,550)

Estimativa padronizada (EP) do modelo de regressão linear múltipla.

DISCUSSÃO

Nossos achados revelaram que a gravidade da periodontite não teve relação com os níveis séricos dos mediadores inflamatórios (IL-10, IL-17, IL-1 β , IL-4 e TNF- α) e que indivíduos com SD ainda que sem o diagnóstico da periodontite, já apresentam níveis séricos dos mediadores inflamatórios mais elevados que o seus controles com periodontite. Para nosso melhor conhecimento, este estudo é o primeiro a investigar essa relação nos níveis séricos desta população.

Estudos buscaram compreender a relação dos níveis de citocinas com os parâmetros clínicos da doença periodontal (Papathanasiou et al., 2014; Kinney et al., 2014; Escalona et al., 2016; Maulani et al., 2019) por meio da análise de FCG, tecido gengival e soro (Górska et al., 2003; Andrukhov et al., 2011) mas ainda são escassos estudos dessa natureza envolvendo indivíduos com síndrome de Down (Cetiner et al., 2010; Rostami et al., 2012; Tsilingardis et al., 2012).

O IPV elevado, como o encontrado em nosso estudo, constitui um achado frequente em indivíduos pessoas com síndrome de Down (van de Wiel et al., 2018; Nuernberg et al., 2019; Toma et al., 2019). A diferença na composição microbiana no biofilme destes indivíduos, (Reuland-Bosma et al., 2001b) pode estar relacionada não só ao favorecimento de seu maior acúmulo, agravado pela higienização precária devido ao comprometimento da coordenação motora, mas também ao comprometimento imune e sistêmico, responsável pelo início da colonização subgengival que estabelece a doença periodontal precoce (Contaldo et al., 2021; Escalona et al., 2016; Garlet, 2010; Yost et al., 2015)

O mecanismo de estabelecimento da DP na SD ainda não está claro, mas a presença de biomarcadores alterados, expressão significativa de metaloproteinases (MMP) indicam uma destruição tecidual e óssea em estágios iniciais nessa população, diferindo das não sindrômicas (Halinen et al., 1996). Enquanto a maioria da população é afetada pela DP na faixa dos 35-40 anos (Timmerman & Van der Weijden 2006; Nazir 2008), na SD sua manifestação constitui um achado frequente (Van de Wiel et al., 2018) ainda nas primeira e segunda décadas de vida (Macho et al., 2014) aumentando a sua gravidade e consequências com o envelhecimento (Demicheir & Batlle 2011; Khocht et al., 2011).

A média de idade do grupo Caso foi de 22,9 \pm 8,3 anos. Cuidados preventivos podem retardar a progressão da periodontite mesmo em presença de biofilme dental (Kinjyo 2006). Em nossa amostra composta por jovens, cujos cuidados em higiene bucal ainda são supervisionados pelos pais, não se observou gravidade no comprometimento

periodontal, o que poderá vir a ocorrer na fase adulta visto que esses cuidados tendem a declinar com o passar do tempo (Van de Wiel et al., 2018).

Em nosso estudo, os níveis séricos se mostraram mais elevados no gênero masculino. Esta relação só havia sido encontrada em um único estudo anterior ao nosso (Tarani et al., 2020) onde, em uma amostra formada por crianças síndrômicas na pré puberdade, os níveis de IL-10 TNF- α se mostraram mais baixos nos homens do que nas mulheres, resultado sendo atribuído ao atraso fisiológico no desenvolvimento normal do sistema imune desses indivíduos, que ocorre diferente para os gêneros, acarretando maiores doenças congênitas e problemas cognitivos no gênero masculino (Wilcock & Griffin, 2013, Takano et al., 2019), diferindo do nosso, com amostra de média de idade maior, onde os níveis elevados podem ser relacionados a pós puberdade e a periodontite já estabelecida, cuja prevalência é maior no gênero masculino (Wang et al., 2007; Xiao et al., 2021; Relvas et al., 2022)

Diferenciadas no Timo, as células T originam células efetoras ou de memória, os linfócitos T CD4+ ou Helper, que por sua vez se diferenciam em Th1 (produtoras de IFN- γ , IL-2 e TNF- α), Th2 (produtoras de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13) e Th17 (atua na patogênese das doenças inflamatórias autoimunes). Ativadas, Th1 e Th2 influenciam-se mutuamente de forma antagônica, Th1 produzindo INF- γ , inibidor das células Th2; Th2 produzindo IL-10, inibidoras das células Th1 (Dong, 2021). Na SD, o Timo apresenta anormalidades funcionais que acarretam mudanças na diferenciação das células T e linfopenia causando um desequilíbrio funcional, com uma expressão diferencial de genes localizados no cromossomo 21 relacionados à inflamação (Zampieri et al., 2014, Silva et al., 2016, Tarani et al., 2020).

Níveis séricos elevados de IL-4 e IL-10 revelam um estado inflamatório contínuo inibindo a síntese de TNF- α (Oliveira, 2012). Estudo similar ao nosso também encontrou, em indivíduos com SD, níveis séricos elevados de IL-4 e IL-10 e baixos de TNF- α (Cetineret al., 2010). Em nosso estudo, esta elevação não foi suficiente para inibir a síntese de TNF- α o que pode estar relacionado a resposta imune, idade da amostra e gravidade da periodontite. Em tecido gengival, a presença de altos níveis de TNF- α , IL-4 e IL-10, foram intimamente associados a essa gravidade (Górska et al., 2003).

IL-17 é quase indetectável em pessoas saudáveis (Schenkein et al., 2010). Seus níveis elevados atuam sinergicamente elevando os níveis de TNF- α e IL-1 β (Azman et al., 2014) como encontrados em nosso estudo, associando-se a presença de inflamação, como na progressão da doença periodontal (Johnson et al., 2004; Duarte et al., 2010) recrutando neutrófilos e ativando a função osteoclástica durante infecções neutrófilos (Suwatanapongched et al., 2000).

Nossos resultados mostraram níveis mais baixos de IFN- γ no grupo Caso quando comparados ao grupo Controle com periodontite estágio 1. Estudo similar ao nosso, encontrou parâmetros clínicos da DP mais acentuados em indivíduos com SD comparadas a não síndromicas com e sem DP, sendo os níveis de IFN- γ significativamente mais baixos na SD, resultado que sugere que este grupo exibe uma resposta imune mediada por IFN- γ menos eficiente frente a estímulos microbianos dos periodontopatógenos (Tanaka et al., 2012). De ação essencialmente pró-inflamatória, o IFN- γ apresenta um comportamento considerado bifásico, ativando a destruição tecidual ou inibindo a reabsorção óssea, sendo seu papel na doença periodontal ainda controverso (Beiler et al., 2013).

Níveis sérios elevados de citocinas foram observados em crianças com hipertensão pulmonar (Griffiths et al., 2021) e Milopoiese transitória anormal (Maeda et al., 2016), condições comuns na síndrome de Down, associando-se este achado não as patologias mas a própria condição genética única desta população. Comparadas a crianças com deficiência intelectual e crianças sem nenhum comprometimento cognitivo, as crianças com síndrome de Down apresentaram níveis elevados de TNF- α e IFN- γ e diminuído de IL-10, sugerindo que tais achados contribuem para o perfil inflamatório encontrado nestes indivíduos (Rostami et al., 2012).

Nossos resultados, fornecem informações importantes para estudos futuros uma vez que, com o aumento da expectativa de vida desta população, das políticas inclusivas e da melhoria do acesso aos serviços de saúde, se faz necessário um maior conhecimento sobre suas condições de saúde bucal.

Em conclusão, embora indivíduos com síndrome de Down tenham apresentado níveis séricos dos mediadores inflamatórios mais elevados, a gravidade da periodontite não se mostrou associada a esses níveis, sugerindo que uma resposta imune alterada seja a explicação para o perfil inflamatório crônico desta população.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos trabalhadores dos centros de atendimento para pessoas com deficiência pelos seus cuidados, assistência e carinho com os pacientes e envolvidos neste estudo e a Fundação de Amparo a Pesquisa no Estado do Maranhão (FAPEMA) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) pelo financiamento da pesquisa.

REFERENCIAS

- Ainamo, J., & Bay, I. (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International dental journal*, 25(4), 229-253.
- Akram, Z., Abduljabbar, T., Ibrahim, M., Hassan, A., Javed, F., & Vohra, F. (2016). *Cytokine Profile in Chronic Periodontitis Patients with and without Obesity : A Systematic Review and Meta-Analysis. 2016.*
- Amano, A., Murakami, J., Akiyama, S., & Morisaki, I. (2008). Etiologic factors of early-onset periodontal disease in Down syndrome. *Japanese Dental Science Review*, 44(2), 118–127. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2008.07.001>
- Andrukhov, O., Ulm, C., Reischl, H., Nguyen, P. Q., Matejka, M., & Rausch-Fan, X. (2011). Serum Cytokine Levels in Periodontitis Patients in Relation to the Bacterial Load. *Journal of Periodontology*, 82(6), 885–892. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100425>
- Antonarakis, S. E., Skotko, B. G., Rafii, M. S., Strydom, A., Pape, S. E., Bianchi, D. W., Sherman, S. L., & Reeves, R. H. (2020). Down syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 1–20. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0143-7>
- Azman, R., Lappin, D. F., MacPherson, A., Riggio, M., Robertson, D., Hodge, P., Ramage, G., Culshaw, S., Preshaw, P. M., Taylor, J., & Nile, C. (2014). Clinical associations between IL-17 family cytokines and periodontitis and potential differential roles for IL-17A and IL-17E in periodontal immunity. *Inflammation Research*, 63(12), 1001–1012. <https://doi.org/10.1007/s00011-014-0776-7>
- Beiler, T. F. C. de S. B., Fischer, R. G., & Figueiredo, C. M. da S. (2013). *Interferon- γ e sua relação com a doença periodontal. Interferon- γ and its relation with periodontal disease.* 23(01), 25–31.
- Carrada, C. F., Scalioni, F. A. R., Cesar, D. E., Devito, K. L., Ribeiro, L. C., & Ribeiro, R. A. (2016). Salivary periodontopathic bacteria in children and adolescents with down syndrome. *PLoS ONE*, 11(10), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162988>
- 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. (2018). *A new classification scheme for periodontal and peri - implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification.* 45(March). <https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>
- Cetiner, S., Demirhan, O., Inal, T. C., Tastemir, D., & Sertdemir, Y. (2010). Analysis of peripheral blood T-cell subsets, natural killer cells and serum levels of cytokines in children with Down syndrome. *International Journal of Immunogenetics*, 37(4), 233–237. <https://doi.org/10.1111/j.1744-313X.2010.00914.x>
- Contaldo, M., Lucchese, A., Romano, A., Vella, F. Della, Di Stasio, D., Serpico, R., & Petruzzi, M. (2021). Oral microbiota features in subjects with down syndrome and periodontal diseases: A systematic review. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 17). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms22179251>
- De Coo, A., Garc, E., & Diniz-freitas, M. (2021). *Genetic Susceptibility to Periodontal Disease in Down Syndrome : A Case-Control Study.*
- Demicheri, A. R., & Batlle, A. (2011). La enfermedad periodontal asociada al paciente con síndrome de Down. *Odontoestomatología*, XIII(18), 4–15.
- Dong, C. (2021). *Annual Review of Immunology Cytokine Regulation and Function in T Cells.* <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-061020>
- Duarte, P. M., da Rocha, M., Sampaio, E., Mestnik, M. J., Feres, M., Figueiredo, L. C., Bastos, M. F., & Faveri, M. (2010). Serum Levels of Cytokines in Subjects With Generalized Chronic and Aggressive Periodontitis Before and After Non-Surgical Periodontal Therapy: A Pilot Study. *Journal of Periodontology*, 81(7), 1056–1063. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.090732>
- Eke, P. I., Dye, B. A., Wei, L., Thornton-Evans, G. O., & Genco, R. J. (2012). Prevalence of periodontitis in adults in the united states: 2009 and 2010. *Journal of Dental Research*, 91(10), 914–920. <https://doi.org/10.1177/0022034512457373>
- Escalona, L. A., Mastromatteo-Alberga, P., & Correnti, M. (2016). Cytokine and metalloproteinases in gingival fluid from patients with chronic periodontitis. *Investigacion Clinica*, 57(2), 131–142.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28429894>

- Fentoğlu, Ö., Köroğlu, B. K., Hiçyılmaz, H., Sert, T., Özdem, M., Sütçü, R., Tamer, M. N., Orhan, H., Ay, Z. Y., Öztürk Tonguç, M., & Kirzioğlu, F. Y. (2011). Pro-inflammatory cytokine levels in association between periodontal disease and hyperlipidaemia. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(1), 8–16. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01644.x>
- Garlet, G. P. (2010). Critical reviews in oral biology & medicine: Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: A re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *Journal of Dental Research*, 89(12), 1349–1363. <https://doi.org/10.1177/0022034510376402>
- Górska, R., Gregorek, H., Kowalski, J., Laskus-Perendyk, A., Syczewska, M., & Madaliński, K. (2003). Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(12), 1046–1052. <https://doi.org/10.1046/j.0303-6979.2003.00425.x>
- Griffiths, M., Yang, J., Vaidya, D., Nies, M., Brandal, S., Ivy, D. D., Hickey, F., Wolter-warmerdam, K., Austin, E. D., Mullen, M., Pauciulo, M. W., Lutz, K. A., Rosenzweig, E. B., Hirsch, R., Yung, D., Nichols, W. C., & Everett, A. D. (2021). Jo ur na l P. *The Journal of Pediatrics*. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.10.017>
- Gupta, G. (2012). Gingival crevicular fluid as a periodontal diagnostic indicator--I: Host derived enzymes and tissue breakdown products. *Journal of Medicine and Life*, 5(4), 390–397.
- Halinen, S., Sorsa, T., & Ding, Y. (1996). *Characterization of Matrix Metalloproteinase (MMP-8 and -9) Activities in the Saliva and in Gingival Crevicular Fluid of Children With Down ' s Syndrome*. 748–754.
- Javed, F., Ahmed, H. B., Mikami, T., Almas, K., & Romanos, G. E. (2014). *Cytokine profile in the gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with chronic periodontitis*. 1–8. <https://doi.org/10.1111/jicd.12066>
- Johnson, R. B., Wood, N., & Serio, F. G. (2004). Interleukin-11 and IL-17 and the Pathogenesis of Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*, 75(1), 37–43. <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.1.37>
- Kamer, A. R., Fortea, J. O., Videla, S., Mayoral, A., Janal, M., Carmona-Iragui, M., Benejam, B., Craig, R. G., Saxena, D., Corby, P., Glodzik, L., Annam, K. R. C., Robbins, M., & de Leon, M. J. (2016). Periodontal disease's contribution to Alzheimer's disease progression in Down syndrome. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 2(February), 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.01.001>
- Khocht, A., Heaney, K., Janal, M., & Turner, B. (2011). *Association of interleukin-1 polymorphisms with periodontitis in Down syndrome*. 53(2), 193–202.
- Kinjo', T. M. D. E. L. N. S. (2006). the Gingival Health. *Spec Care Dentist*, 26(1), 13–19.
- Kinney, J. S., Morelli, T., Oh, M., Braun, T. M., Ramseier, C. A., Sugai, J. V., & Giannobile, W. V. (2014). Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression. *Journal of Clinical Periodontology*, 41(2), 113–120. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12194>
- Lautarescu, B. A. (2017). The Early Presentation of Dementia in People with Down Syndrome : a Systematic Review of Longitudinal Studies. *Neuropsychol Rev (2017)* 27:31–45, 27, 31–45. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9341-9>
- Macho, V., Coelho, A., Areias, C., Macedo, P., & Andrade, D. (2014). Craniofacial features and specific oral characteristics of Down syndrome children. *Oral Health and Dental Management*, 13(2), 408–411. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24984656>
- Maeda, H., Go, H., Imamura, T., Sato, M., Momoi, N., & Hosoya, M. (2016). Plasma TGF-β1 levels are elevated in down syndrome infants with transient abnormal myelopoiesis. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 240(1), 1–5. <https://doi.org/10.1620/tjem.240.1>
- Maulani, C., Masulili, S. L. C., Priyadharsini, S., Susmiarsih, T. P., & Auerkari, E. I. (2019). Positive correlation between the level of interferon-gamma and the severity of periodontitis. *Pesquisa Brasileira Em Odontopediatria e Clinica Integrada*, 19(1), 1–9. <https://doi.org/10.4034/PBOCI.2019.191.118>
- Nazir, M. A. (2008). Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Proceedings - International Symposium on Information Processing, ISIP 2008 and International Pacific Workshop on Web Mining and Web-Based Application, WMTA 2008*, 1(2), 360–363. <https://doi.org/10.1109/ISIP.2008.139>

- Nuernberg, M. A. A., Ivanaga, C. A., Haas, A. N., Aranega, A. M., Casarin, R. C. V., Caminaga, R. M. S., Garcia, V. G., & Theodoro, L. H. (2019b). Periodontal status of individuals with Down syndrome: sociodemographic, behavioural and family perception influence. *Journal of Intellectual Disability Research*, *63*(10), 1181–1192. <https://doi.org/10.1111/jir.12629>
- Oliveira, A. L. DE. (2012). *Efeito da terapia periodontal nas citocinas do fluido gengival crevicular de indivíduos com peridontite agressiva generalizada*. 1–65. *Intellectual Disabilities*, *31*(6). <https://doi.org/10.1111/jar.12465>
- Pan, W., Wang, Q., & Chen, Q. (2019). The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *International Journal of Oral Science*, July. <https://doi.org/10.1038/s41368-019-0064-z>
- Papathanasiou, E., Teles, F., Griffin, T., Arguello, E., Finkelman, M., & Hanley, J. (2014). *Gingival crevicular fluid levels of interferon- γ , but not interleukin-4 or -33 or thymic stromal lymphopoietin, are increased in inflamed sites in patients with periodontal disease*. 55–61. <https://doi.org/10.1111/jre.12078>
- Relvas, M., López-Jarana, P., Monteiro, L., Pacheco, J. J., Braga, A. C., & Salazar, F. (2022). Study of Prevalence, Severity and Risk Factors of Periodontal Disease in a Portuguese Population. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(13). <https://doi.org/10.3390/jcm11133728>
- Reuland-Bosma, W., Van Der Reijden, W. A., & Van Winkelhoff, A. J. (2001b). Absence of a specific subgingival microflora in adults with Down's syndrome. *Journal of Clinical Periodontology*, *28*(11), 1004–1009. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2001.281103.x>
- Rostami, M. N., Douraghi, M., Mohammadi, A. M., & Nikmanesh, B. (2012). Altered serum pro-inflammatory cytokines in children with Down's syndrome. *European Cytokine Network*, *23*(2), 64–67. <https://doi.org/10.1684/ecn.2012.0307>
- Scalioni, F., Carrada, C. F., Abreu, L., Ribeiro, R. A., & Paiva, S. M. (2018). Perception of parents/caregivers on the oral health of children/adolescents with Down syndrome. *Special Care in Dentistry*, *38*(6), 382–390. <https://doi.org/10.1111/scd.12321>
- Schenkein, H. A., Koertge, T. E., Brooks, C. N., Sabatini, R., Purkall, D. E., & Tew, J. G. (2010). IL-17 in sera from patients with aggressive periodontitis. *Journal of Dental Research*, *89*(9), 943–947. <https://doi.org/10.1177/0022034510369297>
- Silva, C. R. S., Biselli-Périco, J. M., Zampieri, B. L., Silva, W. A., De Souza, J. E. S., Bürger, M. C., Goloni-Bertollo, E. M., & Pavarino, É. C. (2016). Differential Expression of Inflammation-Related Genes in Children with Down Syndrome. *Mediators of Inflammation*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6985903>
- Suwatanapongched, P., Laohapand, P., Surarit, R., Ohmoto, Y., & Ruxrungtham, K. (2000). Interleukin-1 β level in gingival crevicular fluid of patients with active periodontitis. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, *18*(4), 201–207.
- Takano, T., Akagi, M., Takaki, H., Inuzuka, R., Nogimori, Y., Ono, H., Kaneko, M., & Hagiwara, N. (2019). Sex differences in congenital heart disease in Down syndrome: Study data from medical records and questionnaires in a region of Japan. *BMJ Paediatrics Open*, *3*(1). <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2018-000414>
- Tanaka, M. H., Giro, E. M. A., Cavalcante, L. B., Pires, J. R., Apponi, L. H., Valentini, S. R., Spolidório, D. M. P., Capela, M. V., Rossa, C., & Scarel-Caminaga, R. M. (2012). Expression of interferon- γ , interferon- α and related genes in individuals with Down syndrome and periodontitis. *Cytokine*, *60*(3), 875–881. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.08.020>
- Tarani, L., Carito, V., Ferraguti, G., Petrella, C., Greco, A., Ralli, M., Messina, M. P., Rasio, D., De Luca, E., Putotto, C., Versacci, P., Ceccanti, M., & Fiore, M. (2020). Neuroinflammatory Markers in the Serum of Prepubertal Children with down Syndrome. *Journal of Immunology Research*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/6937154>
- Tawfig, N. (2016). Journal of Dental Problems and Solutions Proinflammatory Cytokines and Periodontal Disease. *Periodontology 2000*, *3*, 12–17.
- Teles, R. P., Gursky, L. C., Faveri, M., Rosa, E. A., Teles, F. R. F., Feres, M., Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2010). Relationships between subgingival microbiota and GCF biomarkers in generalized aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, *37*(4), 313–323. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01534.x>
- Timmerman, M. F., & van der Weijden, G. A. (2006). Risk factors for periodontitis. *International*

- Journal of Dental Hygiene*, 4(1), 2–7. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5037.2006.00168.x>
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*, 89, S159–S172. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>
- Toma, V., Goriuc, A., Cioloca, D., Kozma, A., Iordache, C., Topoliceanu, C., Filip, F., Gamen, A., & Zegan, G. (2019). *Evaluation of Periodontal Status in a Group of Children Affected By Down Syndrome*. 8(3).
- Tsilingaridis, G., Yucel-Lindberg, T., Concha Quezada, H., & Modéer, T. (2014). The relationship between matrix metalloproteinases (MMP-3, -8, -9) in serum and peripheral lymphocytes (CD8+, CD56+) in Down syndrome children with gingivitis. *Journal of Periodontal Research*, 49(6), 742–750. <https://doi.org/10.1111/jre.12157>
- Tsilingaridis, G., Yucel-lindberg, T., & Modéer, T. (2012). *T-helper-related cytokines in gingival crevicular fluid from adolescents with Down syndrome*. 267–273. <https://doi.org/10.1007/s00784-010-0495-6>
- van de Wiel, B., van Loon, M., Reuland, W., & Bruers, J. (2018b). Periodontal disease in Down's syndrome patients. A retrospective study. *Special Care in Dentistry*, 38(5), 299–306. <https://doi.org/10.1111/scd.12314>
- Wang, Q. T., Wu, Z. F., Wu, Y. F., Shu, R., Pan, Y. P., & Xia, J. L. (2007). Epidemiology and preventive direction of periodontology in China. *Journal of Clinical Periodontology*, 34(11), 946–951. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01139.x>
- Wilcock, D. M., & Griffin, W. S. T. (2013). Down's syndrome, neuroinflammation, and Alzheimer neuropathogenesis. In *Journal of Neuroinflammation* (Vol. 10). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-84>
- Xiao, L., Karapen, K., Dong, S., Yang, H., & Zhang, X. (2021). Epidemiology of periodontal disease in adolescents in mainland china, 1983–2020: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*, 10(1), 45–60. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1919>
- Yilmaz, D., Caglayan, F., Buber, E., Könönen, E., Aksoy, Y., & GURSOY, U. K. (2018). *Gingival crevicular fluid levels of human beta-defensin-1 in type 2 diabetes mellitus and periodontitis*.
- Yost, S., Duran-Pinedo, A. E., Teles, R., Krishnan, K., & Frias-Lopez, J. (2015). Functional signatures of oral dysbiosis during periodontitis progression revealed by microbial metatranscriptome analysis. *Genome Medicine*, 7(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/s13073-015-0153-3>
- Zampieri, B. L., Biselli-Périco, J. M., De Souza, J. E. S., Bürger, M. C., Silva, W. A., Goloni-Bertollo, E. M., & Pavarino, É. C. (2014). Altered expression of immune-related genes in children with Down syndrome. *PLoS ONE*, 9(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107218>
- Ziętek, M., & Kaczmarek, U. (2019). Oral hygiene and periodontal status in children and adolescents with Down syndrome. *Nowa Stomatologia*, 24(1). <https://doi.org/10.25121/ns.2019.24.1.20>

3 CAPÍTULO 2

(Artigo a ser submetido ao periódico American Journal of Medical Genetics)

Ma. Kátia Maria Martins Veloso (Orcid ID: 0000-0002-0496-286X)

Prof. Monique Maria Melo Mouchrek (Orcid ID: 0000-0001-9860-6972)

Ma. Joana Albuquerque Bastos de Sousa (Orcid ID: 0000-0001-6170-446)

Prof. Vandilson Pinheiro Rodrigues (Orcid ID: 0000-0002-6785-7864)

Prof. Bruno Braga Benatti (Orcid ID: 0000-0002-2080-2217)

Tipo de Artigo: Artigo Original

Título: Parâmetros antropométricos e metabólicos estão associados aos marcadores da inflamação sistêmica em pessoas com síndrome de Down?

Título Resumido: citocinas e condição metabólica na Síndrome de Down.

Autores: Kátia Maria Martins Veloso^{1*}, Monique Maria Melo Mouchrek², Joana Albuquerque Bastos de Sousa³, Vandilson Pinheiro Rodrigues⁴, Bruno Braga Benatti.⁵

¹ Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brasil. ² Doutora em Odontologia. Universidade Federal do Maranhão. São Luís, Maranhão, Brasil. ³ Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brasil. ⁴Departamento de Morfologia. Universidade Federal do Maranhão. São Luís, Maranhão, Brasil. ⁵Departamento de Odontologia. Universidade Federal do Maranhão. São Luís, Maranhão, Brasil

Autor de Correspondência ^{1*}: Kátia Maria Martins Veloso. Universidade Federal do Maranhão, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Avenida dos Portugueses, s/n, Campus Universitário do Bacanga, CEP: 65.085-580, São Luís, MA, Brazil. Fax: +55 98 33018572. Email: katia.veloso@discente.ufma.br

Declaração de conflito de interesse e fonte de financiamento

Os autores declaram que não têm conflito de interesses. O apoio financeiro para esta pesquisa foi fornecido pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Maranhão (FAPEMA), Brasil, número da Concessão/Prêmio: 155225/2017

RELEVÂNCIA CLÍNICA

Fundamentação científica do estudo: O aumento da expectativa de vida da população com Síndrome de Down aumenta o risco de desenvolvimento de doenças crônicas e síndrome metabólica. Parâmetros antropométricos e metabólicos alterados podem influenciar no aumento de marcadores inflamatórios séricos nesta população.

Principais achados: IMC, Triglicerídeos, HCM, VCM, Hematócrito, Eritrócito, Neutrófilo alterados demonstram a presença de uma resposta inflamatória alterada relacionada aos parâmetros metabólicos e imunológicos desta população.

Implicações práticas: dados antropométricos, metabólicos e níveis séricos de citocinas podem ajudar no melhor conhecimento a respeito da saúde sistêmica de pessoas com Síndrome de Down.

RESUMO

Objetivo: Confirmar a existência de uma associação entre as medidas antropométricas, marcadores metabólicos e níveis séricos de marcadores inflamatórios em pessoas com Síndrome de Down (SD). **Materiais e métodos:** Foi realizado um estudo de corte transversal com 43 pessoas com SD. A condição metabólica dos participantes foi determinada por meio da análise de parâmetros antropométricos e dosagem dos mediadores inflamatórios séricos. A avaliação bioquímica compreendeu o colesterol total, a lipoproteína de alta densidade (HDL), a lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos e os níveis séricos das células vermelhas e brancas. **Análise Estatística:** A estatística descritiva utilizou medidas de frequência absoluta, frequência relativa (%), média e desvio-padrão ($\pm dp$). A distribuição amostral das variáveis contínuas foi aferida pelo teste Shapiro-Wilk. O coeficiente de Pearson foi selecionado para a investigação da correlação linear entre os fatores. O nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** houve correlação inversa entre IMC e nível de IL-17, nível de triglicérides inversamente proporcional ao nível de IFN- γ e diretamente proporcional aos níveis de IL-10 e IL-1 β . Correlação inversa entre neutrófilo e IL-17, correlação diretamente proporcional entre eritrócito e IL-10, entre hematócrito e IL-1 β e TNF- α e entre VCM e IL-4 nos indicadores metabólicos. **Conclusão:** Os achados sugerem que o nível sérico de citocinas pode estar associado a alterações nos parâmetros antropométricos e metabólicos em pessoas com síndrome de Down.

Palavras-chave: Parâmetros antropométricos. Marcadores inflamatórios. Condição Metabólica. Síndrome de Down.

ABSTRACT

Objective: To identify the existence of an association between anthropometric measurements, metabolic markers and serum levels of inflammatory markers in people with Down Syndrome (DS). **Materials and methods:** A cross-sectional study was carried out with 43 people with DS. The metabolic condition of the participants was determined through the analysis of anthropometric parameters and blood sampling for measurement of inflammatory mediators. The biochemical evaluation included total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), triglycerides and serum levels of red and white cells. **Statistical Analysis:** Descriptive statistics used measures of absolute frequency, relative frequency (%), mean and standard deviation (\pm SD). The sampling distribution of continuous variables was measured using the Shapiro-Wilk test. Pearson's coefficient was selected to investigate the linear correlation between factors. The significance level adopted was 5%. **Results:** The analysis identified an inverse correlation between BMI and IL-17 level, triglyceride level inversely proportional to IFN- γ level and directly proportional to IL-10 and IL1- β levels. Inverse correlation between neutrophil and IL-17, directly proportional correlation between erythrocyte and IL-10, between hematocrit and IL1- β and TNF- α and between VCM and IL-4 in metabolic indicators. **Conclusion:** The findings suggest that the serum level of cytokines may be associated with changes in anthropometric and metabolic parameters in people with Down syndrome, reinforcing the hypothesis that the altered immunoinflammatory profile reflects on their systemic health status.

Keywords: Anthropometric parameters. Inflammatory markers. Metabolic Condition. Down's syndrome.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Down (SD) ou Trissomia do 21 é a anomalia cromossômica autossômica mais associada a defeitos de imunidade (Huggard et al., 2020). Em decorrência da presença de uma cópia extra do cromossomo 21, as pessoas com SD apresentam comprometimento físico, cognitivo e intelectual (Oredugba, 2007; Anders & Davis, 2010; Azfar et al., 2018) que se expressa através da manifestação de doenças autoimunes, distúrbios hematológicos, cardiovasculares (Murray, 2010, de la Piedra et al., 2017), gastrointestinais (Ram & Chinen, 2011) alta recorrência de infecções (Ziętek & Kaczmarek, 2019; Antonarakis et al., 2020), demência precoce (Mallet et al., 2016; Lautarescu, 2017). Mesmo com o risco aumentado de doenças crônicas, a expectativa de vida destas pessoas tem aumentado nos últimos anos elevando, a longo prazo, ao maior risco de obesidade, *diabetes mellitus*, doença cardiovascular aterosclerótica, síndrome metabólica e doença de Alzheimer (Muireann O'Shea et al., 2015; Buonuomo et al., 2016; de la Piedra et al., 2017; Oulmane et al., 2021).

Devido ao potencial impacto na saúde, sobrepeso e obesidade representam grandes problemas de saúde pública. O acúmulo de tecido adiposo causa danos à saúde promovendo uma liberação, através da corrente sanguínea, de citocinas, adipocinas e adipocitocinas que atuam localmente e sistemicamente comprometendo órgãos e sistemas (Awad et al., 2015; Culebras-Atienza et al., 2018). Redução no metabolismo basal, aumento nos níveis de leptina; hipotireoidismo não tratado, dieta não saudável e baixa atividade física são descritos como fatores predisponentes a obesidade em pessoas com síndrome de Down (Hetman & Barg, 2022). Além disso, a suscetibilidade aumentada ao *diabetes mellitus* em pessoas sindrômicas jovens também foi associada à um maior IMC e a alterações imunológicas que aumentam o estresse oxidativo (Aslam et al., 2022).

Embora não distingua massa gorda de massa magra livre de gordura, o índice de massa corporal (IMC) ainda é um bom indicador de obesidade corporal. A circunferência de cintura (CC) indica o nível de gordura visceral e constitui um fator de risco isolado para doenças cardiovasculares (Silva, 2009). Pessoas com SD apresentam risco de obesidade aumentado já no final da adolescência até os 20 anos, sendo importante traçar e monitorar o IMC ao longo dos primeiros anos de vida uma vez que a associação obesidade e resistência insulínica aumenta o risco de um perfil inflamatório e lipídico

alterado, elevando os níveis de triglicerídeos e de lipoproteína de alta densidade (LDL), aumentando os riscos de uma síndrome metabólica futura (Miyazaki & Okumiya, 2004).

Investigações a respeito do perfil lipídico desta população encontraram níveis elevados de colesterol total, triglicerídeos e lipoproteína de baixa densidade (LDL) e baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) especulando-se que esses achados não se relacionam somente a obesidade, mas a mecanismos desconhecidos, possivelmente genéticos, que provocam distúrbios metabólicos e lipídicos (Zamorano et al., 1991, Adelekan et al., 2012). Distúrbios hematológicos e endócrinos também são comuns em pessoas com imunidade comprometida (Menezes et al., 2010; Nisihara et al., 2015). A leucemia, anemia e o hipotireoidismo afetam cerca de 40% de pessoas com SD, sobretudo na primeira infância. Elevações no volume corpuscular médio (VCM) e na hemoglobina corpuscular média (HCM), que avaliam tamanho e volume médio dos eritrócitos e quantidade média em peso de hemoglobina por hemácia, são achados comuns no perfil hematológico de pessoas com esta condição (Brazao-Silva et al., 2019).

A análise dos níveis séricos de marcadores inflamatórios (Górska et al., 2003; Larsson & Engstro, 2017; Brum et al., 2020) e parâmetros hematológicos tem revelado elevação nos níveis de citocina e dislipidemia, sendo um eficiente método preditor de risco futuro de síndrome metabólica e anemia (Mann et al., 2017; Wu et al., 2020b), podendo contribuir para um melhor entendimento da saúde sistêmica na SD.

Diferente da população em geral, afetada pela síndrome metabólica e doença cardiovascular a partir da terceira e quarta décadas de vida, na SD seu início é precoce (de Winter et al., 2012) reforçando a hipótese de que conhecer as condições metabólicas, parâmetros antropométricos e marcadores séricos ainda na infância e adolescência, ajudaria a compreender não só a composição corporal dessas pessoas, mas os riscos futuros de complicações advindas dessas condições (W Cheng et al., 2017; Mouchrek et al., 2022).

Desta forma, o presente estudo buscou identificar a existência de uma correlação entre as medidas antropométricas, marcadores metabólicos e níveis séricos demarcadores inflamatórios em pessoas com SD.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo

Um estudo de corte transversal foi realizado na cidade de São Luís, Maranhão, Brasil, entre os meses de Janeiro de 2018 e Novembro de 2022. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão (parecer nº 2.530.036). Todos os participantes e seus responsáveis legais foram informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

População

Cinquenta e oito pessoas com síndrome de Down foram recrutadas na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE), em um hospital de referência para pacientes com deficiência na rede pública de saúde de São Luís e em escolas com formação educacional de apoio a pessoas com deficiência. Após a coleta de dados, sete pessoas desistiram devido à indisponibilidade ou falta de interesse do responsável legal para continuar participando do estudo e duas pessoas não aderiram ao exame periodontal. Durante o processamento e análise laboratorial das amostras, oito foram perdidas, resultando em uma amostra final de quarenta e três pessoas.

Exames Antropométricos

Para avaliação antropométrica dos pacientes, mensurou-se o peso em quilogramas (kg) utilizando-se uma balança portátil com capacidade de 150 quilogramas (kg) e precisão de 100 gramas (g). A medida da estatura foi aferida em metros (m), por meio do estadiômetro portátil. Peso e estatura foram mensurados atendendo aos critérios preconizados pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de atenção básica., 2011). Os dados de peso e estatura foram utilizados para calcular o Índice de Massa Corporal (IMC) em Kg/m^2 . Como

para os brasileiros com SD não há parâmetros específicos de IMC para a faixa etária acima de 18 anos, utilizou-se os pontos de corte da Organização Mundial de Saúde, onde IMC <18,5 foi classificado como baixo peso, $\geq 18,5$ e < 25 adequado ou eutrófico, ≥ 25 e < 30 sobrepeso e ≥ 30 obesidade (World Health Organization, 1995).

Para aferição da circunferência da cintura (CC), em cm, utilizou-se a fita antropométrica flexível. Essa medida foi aferida em conformidade com os métodos preconizados pelo SISVAN. Para adolescentes com faixa etária de 10 até 19 anos, de acordo com o sexo, foram adotados os valores de referência propostos por Taylor e colaboradores (2000) (Taylor, Jones, Williams, & Goulding, 2000). Todas as medidas antropométricas adotadas nesta investigação foram aferidas duas vezes e calculadas as médias dos dois valores para cada indicador, exceto a dobra cutânea tricípital (DCT) que foi mensurada três vezes, para posterior cálculo da sua média, seguindo o protocolo de Heyward e Stolarczyk (2000).

Exames Laboratoriais

A avaliação bioquímica compreendeu o colesterol total, a lipoproteína de alta densidade (HDL), a lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos e os níveis séricos das células vermelhas e brancas.

A coleta de sangue foi realizada por um Técnico de Enfermagem, estando os pacientes com 12 horas de jejum na manhã do exame. As amostras foram coletadas em tubos de polietileno, mantidas sob refrigeração (2 °C a 8 °C) em uma caixa térmica hermeticamente fechada e transportadas até o laboratório de referência para serem analisadas. Foram seguidos os parâmetros estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (2017) e de Diabetes (2017) para classificação do colesterol, triglicérides e glicemia em jejum em adultos e adolescentes (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017).

Para análise da quantificação das citocinas IFN- γ , IL-10, IL-17, IL-1 β , IL-4 e TNF- α em pg/ml, as amostras de soro foram descongeladas procedendo-se a análise de forma individual, sem diluição. As concentrações foram medidas simultaneamente usando o sistema analisador automático Luminex® (modelo MAGPIX; Luminex Corporation, Austin, Texas, EUA) com o Kit Milliplex® HTH17MAG-14K (EMD Millipore Corporation, Massachusetts, EUA) para o soro, de acordo com as instruções do fabricante.

Análise estatística

A análise dos dados foi realizada utilizando o recurso SPSS versão 28.0 (IBM, Chicago, IL, USA). A estatística descritiva foi processada utilizando medidas de frequência absoluta, frequência relativa (%), média e desvio-padrão ($\pm dp$). A distribuição amostral das variáveis contínuas foi aferida pelo teste Shapiro-Wilk. O coeficiente de Pearson foi selecionado para a investigação da correlação linear entre os fatores. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Um total de 43 pessoas com SD (19 e 24 mulheres), com média de idade de 23 $\pm 8,4$ anos, foram incluídos neste estudo. A distribuição amostral das variáveis antropométricas e metabólicas se encontra descrito na Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição amostral das variáveis gerais, antropométricas e metabólicas.

Variáveis	n	(%)	Média	±dp
Dados demográficos				
Sexo				
Masculino	19	(44,2)		
Feminino	24	(55,8)		
Idade (em anos)			23,0	±8,4
Dados antropométricos				
Índice de massa corporal – IMC (kg/m ²)			26,5	±5,8
Dobra cutânea tricipital – DCT (mm)			27,1	±8,3
Circunferência do braço – CB (cm)			28,1	±3,8
Circunferência da cintura – CC (cm)			85,6	±10,4
Circunferência do quadril – CQ (cm)			95,8	±10,2
Razão cintura/quadril – RCQ			0,91	±0,15
Circunferência do pescoço – CP			37,5	±4,8
Dados metabólicos				
Colesterol HDL (mg/dL)			48,1	±13,0
Colesterol LDL (mg/dL)			92,7	±28,8
Triglicérides (mg/dL)			131	±54,8
Glicose (mg/dL)			88,1	±29,0
Insulina (μU/mL)			16,0	±16,5
Leucócitos (1000/mm ³)			6,1	±1,5
Neutrófilos (1000/mm ³)			3,1	±1,1
Eritrócito (mm ³)			4,6	±0,4
Hemoglobina (g/dL)			16,1	±7,2
Hematócrito (%)			42,5	±3,2
Plaquetas (1000/mm ³)			283,6	±68,5
HCM (pg)			32,2	±6,9
VCM (fL)			92,2	±5,8

HDL = high-density lipoprotein. LDL = low-density lipoprotein; HCM = mean corpuscular hemoglobin; VCM = mean corpuscular volume.

A correlação entre indicadores antropométricos e níveis séricos dos marcadores inflamatórios está expressa na **Tabela 2**

Tabela 2. Correlação linear entre indicadores antropométricos e marcadores inflamatórios séricos.

Variáveis	Marcadores inflamatórios séricos					
	IFN- γ	IL-10	IL-17	IL1- β	IL-4	TNF- α
IMC	0,177	-0,276	-0,308	-0,141	-0,129	-0,195
	0,262	0,077	0,047	0,373	0,415	0,222
DCT	0,179	-0,312	-0,293	-0,244	-0,108	-0,311
	0,276	0,053	0,070	0,134	0,511	0,054
CB	-0,016	-0,232	-0,129	-0,025	-0,034	-0,127
	0,920	0,144	0,421	0,877	0,833	0,436
CC	0,075	-0,087	-0,31	-0,075	-0,051	-0,110
	0,664	0,614	0,066	0,663	0,766	0,529
CQ	0,233	-0,241	-0,293	-0,207	-0,015	-0,297
	0,172	0,157	0,083	0,225	0,933	0,084
RCQ	0,067	-0,167	-0,121	-0,133	-0,151	-0,020
	0,696	0,331	0,483	0,441	0,379	0,909
CP	-0,207	0,216	-0,035	0,266	0,158	0,264
	0,248	0,228	0,849	0,135	0,380	0,145

Indicados em **negrito** as correlações significantes ($P < 0,05$). IMC = índice de massa corporal. DCT = Dobra cutânea tricipital. CB = Circunferência do braço. CC = Circunferência da cintura. CQ = Circunferência do quadril. RCQ = Razão cintura/quadril. CP = Circunferência do pescoço. IL = interleucina. IFN = interferon. TNF = fator de necrose tumoral.

A **Tabela 3** expressa a análise de correlação entre indicadores metabólicos e marcadores inflamatórios

Tabela 3. Correlação linear entre indicadores metabólicos e marcadores inflamatórios séricos.

Variáveis	Marcadores inflamatórios séricos					
	IFN- γ	IL-10	IL-17	IL1- β	IL-4	TNF- α
Col. HDL	0.142	-0.061	0.010	-0.128	0.050	-0.048
	0.364	0.696	0.951	0.415	0.750	0.762
Col. LDL	0.067	-0.043	0.062	-0.024	-0.022	-0.162
	0.669	0.785	0.691	0.879	0.887	0.305
Triglicérides	-0.330	0.377	0.188	0.392	0.177	0.229
	0.031	0.013	0.226	0.009	0.256	0.144
Glicose	0.106	0.103	-0.109	0.027	-0.132	0.102
	0.498	0.512	0.488	0.866	0.399	0.522
Insulina	-0.060	-0.066	-0.149	0.025	0.124	-0.067
	0.702	0.675	0.341	0.872	0.43	0.672
Leucócitos	0.19	-0.16	-0.246	-0.163	-0.095	-0.143
	0.223	0.306	0.113	0.298	0.545	0.366
Neutrófilo	0,236	-0,195	-0,327	-0,188	-0,080	-0,179
	0,128	0,210	0,032	0,227	0,611	0,257
Eritrócito	-0,247	0,332	0,173	0,297	-0,059	0,190
	0,110	0,030	0,266	0,053	0,706	0,228
Hemoglobina	0,161	-0,134	-0,092	-0,193	-0,130	-0,060
	0,303	0,390	0,555	0,216	0,406	0,705
Hematócrito	-0,253	0,220	0,121	0,362	0,279	0,342
	0,102	0,156	0,438	0,017	0,070	0,027
Plaquetas	0,043	-0,050	-0,025	-0,105	-0,182	-0,084
	0,782	0,751	0,876	0,502	0,244	0,598
HCM	0,207	-0,276	-0,178	-0,154	0,001	-0,051
	0,183	0,073	0,254	0,325	0,994	0,751
VCM	-0,022	-0,113	-0,078	0,059	0,336	0,179
p-value	0,891	0,471	0,620	0,709	0,028	0,257

Indicados em **negrito** as correlações significantes ($P < 0,05$). HDL = high-density lipoprotein. LDL = low-density lipoprotein; HCM = mean corpuscular hemoglobin; VCM = mean corpuscular volume. IL = interleucina. IFN = interferon. TNF = fator de necrose tumoral.

DISCUSSÃO

Nossos resultados confirmaram em uma amostra jovem de indivíduos com SD, a prevalência de sobrepeso/obesidade e níveis elevados de HCM e VCM e dos marcadores inflamatórios alterados, em correlações positivas e negativas com indicadores antropométricos e metabólicos (Tabela 3). Foi observada uma tendência de variação do IMC de sobrepeso a obesidade, o que pode sugerir um quadro de inflamação sistêmica nesses indivíduos (Tabela 1).

Entretanto, foi observada uma correlação inversa do IMC apenas com a IL-17, demonstrando ser um fator de proteção para os indivíduos com SD, isso porque esta interleucina protege contra infecções e atua na melhora da função cardíaca (Sousa et al., 2017), alterada nesses indivíduos. A IL-17 produzida pelas células CD4+ ativadas, IL-17 tem um papel protetor agindo na indução da resposta inflamatória recrutando neutrófilos para as áreas de infecção, estimulando a secreção de IL-6 e IL-8, apoiando a resposta imune (Takahashi et al., 2005; Palma, 2018).

Um recente estudo mostrou uma associação positiva ajustada para sexo e idade entre os níveis séricos de IL-17, IMC e CC em adolescentes e adultos jovens com sobrepeso e obesos. O mesmo estudo apontou que os níveis elevados de IL-17 nessa população prediz riscos de desenvolvimento de doenças metabólicas crônicas (Aradillas-García et al., 2021).

Os valores dos níveis de IL-17 e IFN- γ encontrados em nosso estudo podem ser explicados pela média de idade da nossa amostra, ainda jovem, mas não descarta o risco futuro de dislipidemia, intolerância à glicose, obesidade e desfecho cardiovascular nessa população, o que suporta a necessidade de monitoramento precoce destas citocinas uma vez que na SD, a disfunção do Timo acarreta anormalidades nas células T, responsáveis pela produção de CD4+ e CD8+, que atuam na resposta imune adquirida diante de infecções, causando uma senescência precoce no sistema imune desregulando a produção desses marcadores (Kautzmann Filho et al., 2015).

A correlação positiva entre hematócrito e TNF- α encontrada, já foi observada em adolescentes SD obesos, contribuindo para a manutenção de um estado inflamatório, sobretudo em sua fase aguda, reforçando a hipótese de que parâmetros metabólicos alterados, ainda nas primeiras fases de vida, se relacionam ao perfil inflamatório crônico desses pacientes, podendo já ser um indicativo de uma inflamação subclínica (Gutierrez-Hervas et al., 2020).

Também observamos a relação inversamente proporcional dos triglicérides com e

IFN- γ ediretamente proporcionais com IL-10 e IL-1 β . A inflamação é uma consequência da obesidade devido à resistência a ação da insulina, hiperlipidemia e síndrome metabólica,mas o mecanismo que explica a origem e papel dos marcadores inflamatórios na obesidade ainda não está esclarecido (Do Prado et al., 2009). Nessa população, níveis elevados de IL-10 e IL-1 β estão associados a um estado inflamatório contínuo associado não a condições clínicas mas a própria condição genética (Griffiths et al., 2021; Maeda et al., 2016; Rostami et al., 2012) enquanto níveis baixos de IFN- γ , estão associados a própria sensibilidade dessas pessoas a este marcador, de comportamento bifásico, ainda

Níveis elevados de VCM e HCM como os encontrados na Tabela 1 estão relacionados ao hipotireoidismo (Pierce et al., 2017) e alterações medulares, incluindo leucemia, condições frequentes e associadas ao estado de imunodeficiência na SD (Menezes et al., 2010; Nisihara et al., 2015). Alterações nos níveis de hemoglobina, eritrócito, hematócrito, neutrófilos, VCM e HCM se mostram fortemente associados a um maior risco de anemia (Hutter et al., 2001; Anand et al., 2014; Wu et al., 2020b, Botelho et al., 2021). As correlações positivas entre o níveis de eritrocito, hematócrito e VCM e níveis de IL-10, IL-1 β , TNF- α e IL-4 nos parecem serem consequências da cardiopatia congênita, frequente na SD (Selvi et al., 2017; Magge et al., 2019).

Todas essas alteração antropométricas e metabólicas influenciaram no perfil inflamatório dos indivíduos com SD, por isso, o monitoramento dos marcadores séricos tem sido utilizado com sucesso na identificação de indivíduos com maior risco para uma resposta inflamatória exacerbada (Leite et al., 2022).

Em conclusão, nossos achados permitiram confirmar que, em uma população jovem com SD, já são observadas correlações entre níveis séricos de citocinas alteradas, indicadores antropométricos e metabólicos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos trabalhadores dos centros de atendimento para pessoas com deficiência pelos seus cuidados, assistência e carinho com os pacientes e envolvidos neste estudo e a Fundação de Amparo a Pesquisa no Estado do Maranhão (FAPEMA) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) pelo financiamento da pesquisa.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos correlacionados às condições de saúde bucal e sistêmica tem se mostrado frequentes. A associação entre a condição periodontal e a condição sistêmica se mostra relevante para uma melhor prática clínica odontológica. Com o aumento da expectativa de vida, estudos a respeito das condições de saúde de pessoas com síndrome de Down contribuem para um melhor entendimento da relação existente entre as condições imunológicas, metabólicas, sistêmicas e de saúde bucal.

No Capítulo I desta tese, verificou-se que a gravidade da periodontite não teve relação com a elevação dos níveis séricos dos mediadores inflamatórios observados nas pessoas com Síndrome de Down quando comparadas a pessoas não sindrômicas, reforçando a necessidade de atenção conjunta as saúdes sistêmica e bucal dessa população, que apresenta uma resposta imune alterada.

No Capítulo 2, as correlações encontradas entre níveis séricos de marcadores inflamatórios alterados com os dados antropométricos e metabólicos, tornam plausível a hipótese de que o perfil imunoinflamatório alterado encontrado na síndrome de Down reflita na saúde sistêmica dessas pessoas.

Nossos resultados demonstram a necessidade de uma abordagem multidisciplinar integrada no atendimento as pessoas com síndrome de Down, permitindo uma melhor compreensão de suas condições de saúde sistêmica que refletem sobre sua saúde bucal. Diante da ampla campanha de inclusão social implementada pelo poder público para as pessoas com necessidades especiais, espera-se a melhoria no acesso aos serviços de saúde, permitindo um atendimento digno e de qualidade a estas pessoas contribuindo para a melhoria da sua qualidade de vida.

REFERENCIAS

- Adelekan, T., Magge, S., Shults, J., Stallings, V., & Stettler, N. (2012). Lipid profiles of children with Down syndrome compared with their siblings. *Pediatrics*, *129*(6). <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1262>
- Anand, P. S., Sagar, D. K., Ashok, S., & Kamath, K. P. (2014). Association of aggressive periodontitis with reduced erythrocyte counts and reduced hemoglobin levels. *Journal of Periodontal Research*, *49*(6), 719–728. <https://doi.org/10.1111/jre.12154>
- Anders, P. L., & Davis, E. L. (2010). Oral health of patients with intellectual disabilities: A systematic review. *Special Care in Dentistry*, *30*(3), 110–117. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2010.00136.x>
- Antonarakis, S. E., Skotko, B. G., Rafii, M. S., Strydom, A., Pape, S. E., Bianchi, D. W., Sherman, S. L., & Reeves, R. H. (2020). Down syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, *6*(1), 1–20. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0143-7>
- Aradillas-García, C., Monreal-Escalante, E., Vargas-Morlaes, J. M., Alegría-Torres, J., Rosales-Méndoza, S., Terán-García, M., & Portales-Pérez, D. P. (2021). Serum IL-17, obesity, and metabolic risk in Mexican young adults. *RESPYN Revista Salud Pública y Nutrición*, *20*(3), 1–7. <https://doi.org/10.29105/respyn20.3-1>
- Aslam, A. A., Baksh, R. A., Pape, S. E., Strydom, A., Gulliford, M. C., & Chan, L. F. (2022). Diabetes and Obesity in Down Syndrome Across the Lifespan: A Retrospective Cohort Study Using U.K. Electronic Health Records. *Diabetes Care*, *45*(12), 2892–2899. <https://doi.org/10.2337/dc22-0482>
- Awad, M., Rahman, B., Hasan, H., & Ali, H. (2015). The relationship between body mass index and periodontitis in arab patients with type 2 diabetes mellitus. *Oman Medical Journal*, *30*(1), 36–41. <https://doi.org/10.5001/omj.2015.07>
- Azfar, M., Khan, I., Iqbal, N., Khawar, N., & Abid, K. (2018). Oral Health of Individuals with Down Syndrome in Karachi, Pakistan. *Journal of the Pakistan Dental Association*, *27*(04), 190–194. <https://doi.org/10.25301/jpda.274.190>
- Bahadır, A., Baltacı, D., Türker, Y., Türker, Y., Iliev, D., Öztürk, S., Deler, M. H., & Sargüzel, Y. C. (2015). Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio indicative of inflammatory state in patients with obesity and metabolic syndrome? *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, *15*(10), 816–822. <https://doi.org/10.5152/akd.2014.5787>
- Beiler, T. F. C. de S. B., Fischer, R. G., & Figueiredo, C. M. da S. (2013). *Interferon-γ e sua relação com a doença periodontal. Interferon-γ and its relation with periodontal disease*. *23*(01), 25–31.
- Botelho, J., Machado, V., Hussain, S. B., Zehra, S. A., Proença, L., Orlandi, M., Mendes, J. J., & D’Aiuto, F. (2021). Periodontitis and circulating blood cell profiles: a systematic review and meta-analysis. In *Experimental Hematology* (Vol. 93, pp. 1–13). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2020.10.001>
- Brazao-Silva¹, M. T., Correspondência, E., Brazao, M. T., Avenida, S., Braga, R., & N^o-Vila Mauricéia, S. /. (2019). *ERITROGRAMA PARA PRÁTICA ODONTOLÓGICA: Revisão de Literatura*. *8*(3), 146–154. <http://www.rvacbo.com.br/>
- Brum, R. S., Duarte, P. M., Canto, G. D. L., Flores-Mir, C., Benfatti, C. A. M., Porporatti, A. L., & Zimmermann, G. S. (2020). Biomarkers in biological fluids in adults with periodontitis and/or obesity: A meta-analysis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, *24*(3), 191–215. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_512_19
- Buonuomo, P. S., Bartuli, A., Mastrogiorgio, G., Vittucci, A., Di Camillo, C., Bianchi, S., Pires Marafon, D., Villani, A., & Valentini, D. (2016). Lipid profiles in a large cohort of Italian children with Down syndrome. *European Journal of Medical Genetics*, *59*(8), 392–395. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.06.005>
- Culebras-Atienza, E., Silvestre, F. J., & Silvestre-Rangil, J. (2018). Possible association between obesity and periodontitis in patients with down syndrome. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, *23*(3), e335–e343. <https://doi.org/10.4317/medoral.22311>
- de la Piedra, M. J., Alberti, G., Cerda, J., Cárdenas, A., Paul, M. A., & Lizama C., M. (2017).

- High frequency of dyslipidemia in children and adolescents with Down Syndrome. *Revista Chilena de Pediatría*, 88(5), 595–601. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062017000500004>
- de Winter, C. F., Bastiaanse, L. P., Hilgenkamp, T. I. M., Evenhuis, H. M., & Echteld, M. A. (2012). Cardiovascular risk factors (diabetes, hypertension, hypercholesterolemia and metabolic syndrome) in older people with intellectual disability: Results of the HA-ID study. *Research in Developmental Disabilities*, 33(6), 1722–1731. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.04.010>
- Do Prado, L., Lofrano, M. C., Oyama, L. M., & Dâmaso, A. R. (2009). Artigo de revisão Obesidade e Adipocinas Inflamatórias: Implicações Práticas para a Prescrição de Exercício Obesity and Inflammatory Adipokines: Practical Implications for Exercise Prescription Endereço para correspondência. In *Rev Bras Med Esporte* (Vol. 15).
- Górska, R., Gregorek, H., Kowalski, J., Laskus-Perendyk, A., Syczewska, M., & Madaliński, K. (2003). Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(12), 1046–1052. <https://doi.org/10.1046/j.0303-6979.2003.00425.x>
- Griffiths, M., Yang, J., Vaidya, D., Nies, M., Brandal, S., Ivy, D. D., Hickey, F., Wolter-warmerdam, K., Austin, E. D., Mullen, M., Pauciulo, M. W., Lutz, K. A., Rosenzweig, E. B., Hirsch, R., Yung, D., Nichols, W. C., & Everett, A. D. (2021). Jo ur na l P. *The Journal of Pediatrics*. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.10.017>
- Gutierrez-Hervas, A., Gómez-Martínez, S., Izquierdo-Gómez, R., Veiga, O. L., Perez-Bey, A., Castro-Piñero, J., & Marcos, A. (2020). Inflammation and fatness in adolescents with and without Down syndrome: UP & DOWN study. *Journal of Intellectual Disability Research*, 64(2), 170–179. <https://doi.org/10.1111/jir.12697>
- Heyward, V. H.; Stolarczyk, L. M. Avaliação da composição corporal aplicada: fundamentos da composição corporal. São Paulo: Manole, 2000.
- Hetman, M., & Barg, E. (2022). Pediatric Population with Down Syndrome: Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease and Their Assessment Using Omics Techniques—Review. In *Biomedicines* (Vol. 10, Issue 12). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123219>
- Huggard, D., Doherty, D. G., & Molloy, E. J. (2020). Immune Dysregulation in Children With Down Syndrome. In *Frontiers in Pediatrics* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00073>
- Hutter, J. W., Van Der Velden, U., Varoufaki, A., Huffels, R. A. M., Hoek, F. J., & Loos, B. G. (2001). Lower numbers of erythrocytes. *J Clin Periodontol*, 28, 930–936.
- Kautzmann Filho, A., de Araújo, P. D., Kliemann, F., Mello, A. T., Klein, P. C., Muraro, S., Tronco, V., Antunes, L., Porto, B. N., de Souza, A. P. D., & Pinto, L. A. (2015). Avaliação da migração de neutrófilos e da frequência relativa de linfócitos CD4+/CD8+ em crianças com síndrome de Down e controles. *Scientia Medica*, 25(1), 1–6. <https://doi.org/10.15448/1980-6108.2015.1.19235>
- Larsson, A., & Engstro, P. (2017). *Correlation of serum cytokines , chemokines , growth factors and enzymes with periodontal disease parameters*. 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188945>
- Lautarescu, B. A. (2017). The Early Presentation of Dementia in People with Down Syndrome : a Systematic Review of Longitudinal Studies. *Neuropsychol Rev* (2017) 27:31–45, 27, 31–45. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9341-9>
- Leite, F. R. M., Nascimento, G. G., Møller, H. J., Belibasakis, G. N., Bostanci, N., Smith, P. C., & López, R. (2022). Cytokine profiles and the dynamic of gingivitis development in humans. *Journal of Clinical Periodontology*, 49(1), 67–75. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13565>

- <https://doi.org/10.1007/s00784-011-0628-6>
- Maeda, H., Go, H., Imamura, T., Sato, M., Momoi, N., & Hosoya, M. (2016). Plasma TGF- β 1 levels are elevated in down syndrome infants with transient abnormal myelopoiesis. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 240(1), 1–5. <https://doi.org/10.1620/tjem.240.1>
- Magge, S. N., Zemel, B. S., Pipan, M. E., Gidding, S. S., & Kelly, A. (2019). *Cardiometabolic Risk and Body Composition in Youth With Down Syndrome*. www.aappublications.org/news
- Mallet, J., Guillard, V., Huillard, O., Dubertret, C., & Limosin, F. (2016). Effectiveness of Cognitive Behavioral Therapy in the Treatment of a Phobic Disorder in a Patient with Down Syndrome and Early Alzheimer's Disease. *European Psychiatry*, 33(S1), S476–S476. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.01.1739>
- Mann, V., Subramanyam, M., Verma, R., Jha, A., & John, J. R. (2017). Estimation and comparison of erythrocyte and hemoglobin levels in subjects with healthy periodontium and chronic periodontitis. *Pesquisa Brasileira Em Odontopediatria e Clinica Integrada*, 17(1). <https://doi.org/10.4034/PBOCI.2017.171.41>
- Menezes, A. E. B., Leal, L. P., & Osório, M. M. (2010). Validation of hematimetric indices in the etiologic diagnosis iron deficiency anemia in 6 to 23 months-old toddlers. *Revista de Enfermagem UFPE on Line*, 4(2), 749. <https://doi.org/10.5205/reuol.930-7320-1-le.0402201037>
- Miyazaki, Y., & Okumiya, A. (2004). Prediction of obesity in down syndrome individuals using BMI and blood pressure records. *Journal of Physical Therapy Science*, 16(1). <https://doi.org/10.1589/jpts.16.65>
- Mouchrek, M. M. M., Franco, M. M., da Silva, L. A., Martins, K. A. C., Conceição, S. I. O. da, Rodrigues, V. P., & Benatti, B. B. (2022). Identifying metabolic parameters related to severity and extent of periodontitis in down syndrome patients. *Journal of Periodontal Research*. <https://doi.org/10.1111/jre.13028>
- Muireann O'Shea, Carol O'Shea, Louise Gibson, Jhenifer Leo, & Catherine Carty. (2015). The prevalence of obesity in children and young people with Down syndrome. *Journal of Epidemiology*, 25(1), 20–29. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20130081>
- Murray, J. R.-K. Patricia. (2010). *Obesity in Children with Down Syndrome: Background and Recommendations for Management*. 36(6).
- Nathan, C. (2006). Neutrophils and immunity: Challenges and opportunities. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 6, Issue 3, pp. 173–182). <https://doi.org/10.1038/nri1785>
- Nisihara, R., Souza, A. S. C., Finatti, L. R., & Palmieri, N. O. (2015). Hematological parameters in children with Down syndrome. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 51(2), 85–90. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20150015>
- Oredugba, F. A. (2007). Oral health condition and treatment needs of a group of Nigerian individuals with Down syndrome. *Down's Syndrome, Research and Practice : The Journal of the Sarah Duffen Centre / University of Portsmouth*, 12(1), 72–76. <https://doi.org/10.3104/reports.2022>
- O' Shea, M., O' Shea, C., Gibson, L., Leo, J., & Carty, C. (2018). The prevalence of obesity in children and young people with Down syndrome. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 31(6). <https://doi.org/10.1111/jar.12465>
- Oulmane, Z., Hilali, M. K., & Cherkaoui, M. (2021). Obesity and overweight in youth and adults with Down syndrome in Morocco: Prevalence and determinants. *Nutrition Clinique et Metabolisme*, 35(3), 200–206. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2021.03.005>
- Palma, S. (2018). *Obesidade induzida por dieta hiperlipídica aumenta a inflamação pulmonar e a susceptibilidade a infecção por Mycobacterium tuberculosis*.
- Pierce, M. J., LaFranchi, S. H., & Pinter, J. D. (2017). Characterization of Thyroid Abnormalities in a Large Cohort of Children with Down Syndrome. *Hormone Research in Paediatrics*, 87(3), 170–178. <https://doi.org/10.1159/000457952>
- Ram, G., & Chinen, J. (2011). Infections and immunodeficiency in Down syndrome. In *Clinical and Experimental Immunology* (Vol. 164, Issue 1, pp. 9–16). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04335.x>
- Rostami, M. N., Douraghi, M., Mohammadi, A. M., & Nikmanesh, B. (2012). Altered serum

- pro-inflammatory cytokines in children with Down's syndrome. *European Cytokine Network*, 23(2), 64–67. <https://doi.org/10.1684/ecn.2012.0307>
- Selvi, P. G., Srinivasan, K., Koteeswary, P., Shastri, D., Kumar Babu, S., & Author, C. (2017). Prevalence of Overweight and Obesity in Down Syndrome. *International Journal of Health Sciences & Research (Www.Ijhsr.Org)*, 7, 75. www.ijhsr.org
- Silva, M. G. F. a < D. S. S. F. F. J. (2009). *Indicadores antropométricos de obesidade em portadores da síndrome de Down entre 15 e 44 anos.*
- Sociedade Brasileira de Diabetes. (2017). Conduta Terapêutica no Diabetes tipo 2: AlgoritmoSBD 2017. *Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2(January), 1–36. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31828f3c05>
- Sousa, G. R., Gomes, J. A. S., Damasio, M. P. S., Nunes, M. C. P., Costa, H. S., Medeiros, N. I., Fares, R. C. G., Chaves, A. T., Corrêa-Oliveira, R., & Rocha, M. O. C. (2017). The role of interleukin 17-mediated immune response in Chagas disease: High level is correlated with better left ventricular function. *PLoS ONE*, 12(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172833>
- Takahashi, K., Azuma, T., Motohira, H., Kinane, D. F., & Kitetsu, S. (2005). The potential role of interleukin-17 in the immunopathology of periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(4), 369–374. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00676.x>
- Taylor, R. W. , J. S. W. M. G. A. (n.d.). *Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3–19 y1.* <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/72/2/490/4729516>
- Türkkan, E., Dağ, N. Ç., Arabacı, Ç., Dikker, O., & Dağ, H. (2022). Evaluation of Inflammatory Hematological Ratios (NLR, PLR, MLR and Monocyte/HDL-Cholesterol Ratio) in Obese Adolescents. *IBEROAMERICAN JOURNAL OF MEDICINE*, 01, 11–17. <https://doi.org/10.53986/ibjm.2022.0002>
- Versacci, P., Di Carlo, D., Digilio, M. C., & Marino, B. (2018). Cardiovascular disease in Down syndrome. In *Current Opinion in Pediatrics* (Vol. 30, Issue 5, pp. 616–622). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000661>
- W Cheng, R. H., Keung Leung, W., Corbet, E. F., & King, N. M. (2017). *Oral health status of adults with Down syndrome in Hong Kong.*
- Wu, D., Lin, Z., Zhang, S., Cao, F., Liang, D., & Zhou, X. (2020a). Decreased Hemoglobin Concentration and Iron Metabolism Disorder in Periodontitis: Systematic Review and Meta-Analysis. In *Frontiers in Physiology* (Vol. 10). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01620>
- Wu, D., Lin, Z., Zhang, S., Cao, F., Liang, D., & Zhou, X. (2020b). Decreased Hemoglobin Concentration and Iron Metabolism Disorder in Periodontitis: Systematic Review and Meta-Analysis. In *Frontiers in Physiology* (Vol. 10). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01620>
- Zamorano A, Guzmán M, Aspillaga M, Avendaño A, Gatica M. [Concentrations of serum lipids in children with Down's syndrome]. *Arch Biol Med Exp (Santiago)*. 1991; 24(1):49–55
- Ziętek, M., & Kaczmarek, U. (2019). Oral hygiene and periodontal status in children and adolescents with Down syndrome. *Nova Stomatologia*, 24(1). <https://doi.org/10.25121/ns.2019.24.1.20>