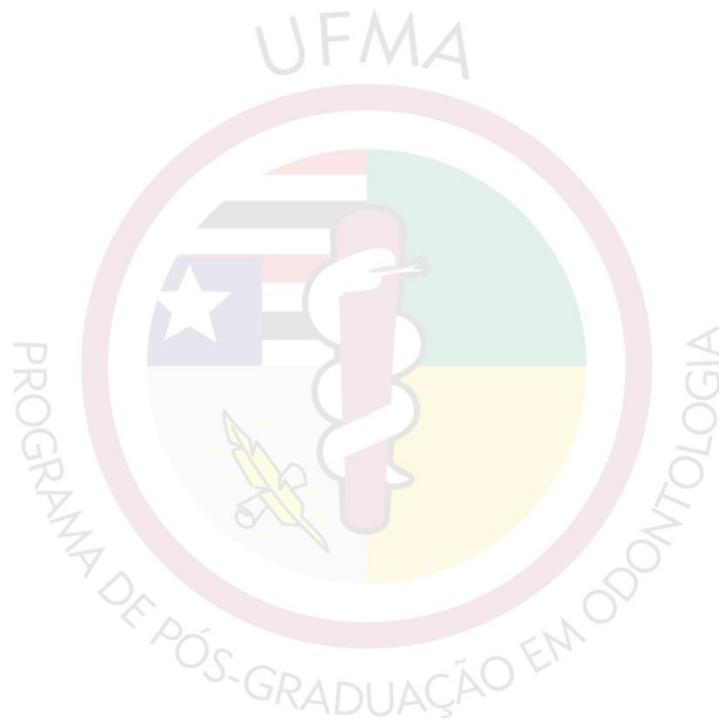




UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA  
DOUTORADO EM ODONTOLOGIA

**ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS HLA E HAPLOGRUPOS  
MITOCONDRIAIS COM A PERIODONTITE EM PACIENTES COM  
DIABETES TIPO 1 DE UMA POPULAÇÃO MISCIGENADA BRASILEIRA**



SÃO LUIS

2025

**CARLOS FELIPE SOUSA MENEZES**

**ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS HLA E HAPLOGRUPOS  
MITOCONDRIAIS COM A PERIODONTITE EM PACIENTES COM DIABETES  
TIPO 1 DE UMA POPULAÇÃO MISCIGENADA BRASILEIRA**

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

Orientador: Prof. Dr. Vandilson Pinheiro Rodrigues

SÃO LUIS

2025

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Menezes, Carlos Felipe Sousa.

ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS HLA E HAPLOGRUPOS  
MITOCONDRIAIS COM A PERIODONTITE EM PACIENTES COM DIABETES  
TIPO 1 DE UMA POPULAÇÃO MISCIGENADA BRASILEIRA / Carlos  
Felipe Sousa Menezes. - 2025.

109 f.

Orientador(a): Vandilson Pinheiro Rodrigues.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em  
Odontologia/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São  
Luís, 2025.

1. Antígeno Leucocitário Humano. 2. Dna Mitocondrial.  
3. Diabetes Tipo 1. 4. Doenças Periodontais. I.  
Rodrigues, Vandilson Pinheiro. II. Título.

## CARLOS FELIPE SOUSA MENEZES

### ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS HLA E HAPLOGRUPOS MITOCONDRIAIS COM A PERIODONTITE EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 1 DE UMA POPULAÇÃO MISCIGENADA BRASILEIRA

A Comissão julgadora da Defesa do Trabalho Final de Doutorado em Odontologia, em sessão pública realizada no dia 05/05/2025, considerou o candidato.

APROVADO

REPROVADO

Prof. Dr. Vandilson Pinheiro Rodrigues  
Universidade Federal do Maranhão  
(Orientador)

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Adriana de Fátima Vasconcelos Pereira  
Universidade Federal do Maranhão

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cyrene Piazero Silva Costa  
Universidade CEUMA

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Elisa Miranda Costa  
Universidade Federal de Alagoas

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lorena Lúcia Costa Ladeira  
Universidade CEUMA

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Danila Lorena Nunes dos Santos  
Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão  
(Suplente)

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Monique Maria Melo Mouchrek  
Universidade CEUMA  
(Suplente)

*“Todas as coisas boas do mundo começaram com um sonho. Então, não desista do seu.”*

(Frase retirada do filme WONKA - 2023)

## AGRADECIMENTOS

Particularmente, considero os agradecimentos uma das partes mais bonitas de um trabalho, pois é nesse momento que reconhecemos que o valor das pessoas em nossa jornada é ainda maior que o próprio caminho percorrido. São os encontros ao longo do percurso, e como essas pessoas têm o poder de nos direcionar para algo maior e melhor, que fazem a experiência realmente valer a pena.

Agradeço a Deus, por sempre me mostrar o quanto sou abençoado. Obrigado por colocar em minha vida pessoas iluminadas, pelas quais tenho todos os motivos para escrever estes agradecimentos.

Às duas mulheres mais fortes da minha família: minha mãe, Antonia, e minha avó, Ceci. O exemplo de vocês me inspira e me salva constantemente.

Aos meus irmãos, Annie, Karliany e Luís. Como irmão mais velho, sempre senti que era o meu papel abrir caminhos para mostrar que é possível. Esta conquista também é de vocês, e é para vocês.

Aos meus irmãos de pesquisa, Luís Gustavo e Lucas Lage, que me ajudaram na coleta de dados e sempre estiveram ao meu lado ao longo dessa jornada. Ao Luís, meu sincero agradecimento por ter acolhido e se comprometido com a pesquisa, mesmo sem me conhecer. Ao Lucas, muito obrigado por abrir as portas do consultório, facilitando o início da coleta com tanta generosidade. Nunca esquecerei a ajuda de vocês, o meu “muito obrigado” jamais será suficiente diante de tudo que fizeram por mim.

Às colegas de turma, Adriana, Hadda, Karyne e Thaysa, que sempre foram carinhosas e fizeram questão de que eu fosse "do grupo". Obrigado pelas conversas, pelo apoio e pelas palavras de incentivo quando nem eu mesmo acreditava que seria possível.

À doutora Rossana Azulay e às pessoas que compõem o serviço do Centro de Referência em Endocrinologia e Hepatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA), por facilitarem o acesso e

proporcionarem um ambiente acolhedor para a coleta de dados. Agradeço também aos pacientes, por viabilizarem a produção científica desta pesquisa.

Ao melhor orientador que eu poderia ter no doutorado, professor Vandilson Rodrigues, por uma orientação excepcional. Sempre receptivo às minhas ideias, ele me fez sentir verdadeiramente acolhido enquanto discente. Ele talvez não saiba, mas eu só decidi iniciar o doutorado porque soube que ele seria o meu orientador. Obrigado por ter tornado essa etapa uma experiência tão linda.

Ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Maranhão (PPGO-UFMA), por possibilitar meu acesso ao curso de doutorado no conforto do meu estado, e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro que viabilizou esta pesquisa.

Se eu fosse nomear todas as pessoas que, de alguma forma, contribuíram para que este momento se tornasse realidade, seria necessário escrever outra tese. Então, aos que não foram citados aqui, mas contribuíram de forma significativa: saibam que essa vitória também tem um pedacinho de cada um de vocês. Nós vencemos!

## LISTA DE FIGURAS

### CAPÍTULO I

**Figura 1.** A imagem ilustra o processo de sondagem periodontal na região mesiovestibular do primeiro pré-molar superior direito.

**Figura 2.** Análise comparativa dos níveis de HbA1c e glicose em jejum entre as categorias de extensão (a, b) e severidade (c, d) da periodontite. Os dados contínuos foram comparados entre os grupos utilizando o teste de Mann-Whitney.

**Figura 3.** Distribuição dos alelos HLA-DQA1 e HLA-DQB1 com base na extensão (a, b) e gravidade (c, d) da periodontite. O teste exato de Fisher foi utilizado para comparar os dados categóricos.

### CAPÍTULO II

**Figura 1.** Representação esquemática da árvore filogenética do mtDNA, destacando os principais haplogrupos classificados por letras do alfabeto. Imagem retirada do site PhyloTree.

## LISTA DE TABELAS

### CAPÍTULO I

**Tabela 1.** Caracterização geral da amostra de pacientes com diabetes tipo 1 incluída no estudo.

**Tabela 2.** Distribuição geral dos dados genéticos na amostra de pacientes com diabetes tipo 1 incluída no estudo.

**Tabela 3.** Associação dos alelos HLA-DRB1 com os desfechos extensão e gravidade da periodontite.

### CAPÍTULO II

**Tabela 1.** Dados demográficos e periodontais da amostra de pacientes com diabetes tipo 1 incluída no estudo.

**Tabela 2.** Análise comparativa do percentual de ancestralidade autossômica entre as categorias de extensão da periodontite.

**Tabela 3.** Associação entre haplogrupos de DNA mitocondrial e estágios de periodontite em pacientes com diabetes tipo 1.

**Tabela 4.** Associação entre os haplogrupos de DNA mitocondrial e periodontite generalizada em pacientes com diabetes tipo 1.

## RESUMO

Os objetivos desta tese foram investigar a relação dos alelos HLA de classe II (Capítulo I) e dos haplogrupos de DNA mitocondrial (Capítulo II) com a gravidade e a extensão da periodontite em pacientes com diabetes tipo 1 de uma população miscigenada do Brasil. A hipótese central foi que determinados alelos HLA e haplogrupos de mtDNA estariam associados a formas mais graves ou generalizadas da periodontite nesse grupo. Um estudo transversal foi conduzido com 49 pacientes com diabetes tipo 1. Foram coletados dados demográficos e sobre o histórico de diabetes. O exame periodontal foi realizado para avaliar a profundidade de sondagem (PS), nível de inserção clínica (NIC), índice de sangramento gengival (ISG) e índice de placa visível (IPV). Os pacientes foram categorizados quanto à gravidade da periodontite (Estágios I a IV) e à sua extensão (localizada ou generalizada). Amostras de sangue periférico foram analisadas para dois fins: (1) determinação do percentual de ancestralidade autossômica (Nativo-americano, Europeu e Africano) e identificação dos alelos HLA-DRB1\*, HLA-DQA1\* e HLA-DQB1\*; e (2) identificação dos haplogrupos mitocondriais, visando avaliar o padrão de herança matrilinear. Para o Capítulo I, as medidas odds ratio (OR) e respectivos intervalos de confiança a 95% (IC95%) foram calculados para estimar a associação entre alelos HLA de Classe II e os desfechos da periodontite. Para o Capítulo II, as medidas de risco relativo (RR) e o intervalo de confiança de 95% foram calculados para estimar a associação entre as categorias de mtDNA e os desfechos periodontais. O nível de significância adotado para todos os testes foi de 5%. No que se refere aos alelos HLA, os alelos DRB1\*03 (OR = 19,8; IC95% = 1,14–346; P = 0,003) e DRB1\*15 (OR = 41,2; IC95% = 1,85–917; P < 0,001) mostraram associação de risco para a forma generalizada de periodontite. Os mesmos alelos também apresentaram associação de risco para periodontite grave (Estágio III-IV): DRB1\*03 (OR = 7,71; IC95% = 1,68–35,5; P = 0,003) e DRB1\*15 (OR = 21,2; IC95% = 0,97–461; P = 0,005). Em relação ao DNA mitocondrial, foram encontradas associações importantes com a gravidade e extensão da periodontite: Os haplogrupos D (RR = 5,62; IC95% = 3,60–8,77; P < 0,001) e L0 (RR = 5,11; IC95% = 3,77–7,73; P < 0,001) estiveram associados aos estágios avançados da periodontite (III e IV). Já os haplogrupos C (RR = 3,41; IC95% =

1,21–5,62; P = 0,020) e D (RR = 4,50; IC95% = 1,43–14,08; P = 0,009) apresentaram associação com a forma generalizada da periodontite. Os achados desta tese indicam que pacientes com diabetes tipo 1 de uma população brasileira altamente miscigenada apresentam fatores genéticos associados ao maior comprometimento periodontal. Especificamente, os alelos HLA-DRB1\*03 e HLA-DRB1\*15, bem como os haplogrupos mitocondriais D, L0 e C, estão associados a formas mais graves e generalizadas de periodontite. Tais resultados reforçam o papel da herança genética na suscetibilidade às doenças periodontais nesse grupo de pacientes.

**Palavras-chave:** Antígeno Leucocitário Humano, DNA Mitocondrial, Diabetes tipo 1, Doenças periodontais.

## ABSTRACT

The objectives of this Thesis were to investigate the relationship between class II HLA alleles (Chapter 1) and mitochondrial DNA haplogroups (Chapter 2) with the severity and extent of periodontitis in patients with type 1 diabetes from a highly admixed Brazilian population. The central hypothesis was that certain HLA alleles and mtDNA haplogroups would be associated with more severe or generalized forms of periodontitis in this group. A cross-sectional study was conducted with 49 patients with type 1 diabetes. Demographic and diabetes history data were collected. Periodontal examination was performed to assess probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), gingival bleeding index (GBI), and visible plaque index (VPI). Patients were categorized according to periodontitis severity (Stages I to IV) and its extent (localized or generalized). Peripheral blood samples were analyzed for two purposes: (1) determination of autosomal ancestry proportions (Native American, European, and African) and identification of HLA-DRB1\*, HLA-DQA1\*, and HLA-DQB1\* alleles; and (2) identification of mitochondrial haplogroups to evaluate the matrilineal inheritance pattern. Odds ratios (ORs) and their respective 95% confidence intervals (95% CIs) were calculated to estimate the association between class II HLA alleles and periodontitis outcomes (Chapter 1). Relative risks (RRs) and 95% CIs were calculated to assess the association between mtDNA categories and periodontal outcomes (Chapter 2). A 5% significance level was adopted for all tests. Regarding HLA alleles, DRB1\*03 (OR = 19.8; 95% CI = 1.14–346; P = 0.003) and DRB1\*15 (OR = 41.2; 95% CI = 1.85–917; P < 0.001) were associated with an increased risk of generalized periodontitis. These same alleles were also associated with severe periodontitis (Stages III–IV): DRB1\*03 (OR = 7.71; 95% CI = 1.68–35.5; P = 0.003) and DRB1\*15 (OR = 21.2; 95% CI = 0.97–461; P = 0.005). With respect to mitochondrial DNA, significant associations with the severity and extent of periodontitis were observed: haplogroups D (RR = 5.62; 95% CI = 3.60–8.77; P < 0.001) and L0 (RR = 5.11; 95% CI = 3.77–7.73; P < 0.001) were associated with advanced stages of periodontitis (III and IV). Haplogroups C (RR = 3.41; 95% CI = 1.21–5.62; P = 0.020) and D (RR = 4.50; 95% CI = 1.43–14.08; P = 0.009) were associated with the generalized form of periodontitis. The findings of this study indicate that patients with type 1 diabetes

from a highly admixed Brazilian population present genetic factors associated with increased periodontal impairment. Specifically, the HLA-DRB1\*03 and HLA-DRB1\*15 alleles, as well as mitochondrial haplogroups D, L0, and C, are associated with more severe and generalized forms of periodontitis. These results reinforce the role of genetic inheritance in susceptibility to periodontal disease in this patient group.

**Keywords:** Human Leukocyte Antigen, Mitochondrial DNA, Type 1 Diabetes, Periodontal Diseases.