

**UNIVERSIDADE DE UBERABA
MESTRADO ACADÊMICO EM ODONTOLOGIA**

KATHIA MARIA DUARTE ONO

**COMPARAÇÃO DOS ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS E IMUNO-
HISTOQUÍMICOS DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA LÍNGUA E NAS
ARTÉRIAS AORTA E CORONÁRIAS DE INDIVÍDUOS AUTOPSIADOS**

**COMPARISON OF HISTOPATHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL
ASPECTS OF THE INFLAMMATORY RESPONSE IN THE TONGUE AND IN THE
AORTA AND CORONARY ARTERIES OF AUTOPSIATED INDIVIDUALS**

UBERABA - MG

2022

KATHIA MARIA DUARTE ONO

**COMPARAÇÃO DOS ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS E IMUNO-
HISTOQUÍMICOS DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA LÍNGUA E NAS
ARTÉRIAS AORTA E CORONÁRIAS DE INDIVÍDUOS AUTOPSIADOS**

**COMPARISON OF HISTOPATHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL
ASPECTS OF THE INFLAMMATORY RESPONSE IN THE TONGUE AND IN THE
AORTA AND CORONARY ARTERIES OF AUTOPSIATED INDIVIDUALS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia – Mestrado Acadêmico da Universidade de Uberaba, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia, na Área de Concentração em Biopatologia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Sanívia Aparecida de Lima Pereira

UBERABA - MG

2022

Catlogação elaborada pelo Setor de Referência da Biblioteca Central UNIUBE

- O6c Ono, Kathia Maria Duarte.
Comparação dos aspectos histopatológicos e imuno-histoquímicos da resposta inflamatória na língua e nas artérias aorta e coronárias de indivíduos autopsiados ■
Comparison of histopathological and immunohistochemical aspects of the inflammatory response in the tongue and in the aorta and coronary arteries of autopsiated individuals / Kathia Maria Duarte Ono. – Uberaba, 2022.
52 f. : il. color.
- Dissertação (Mestrado) – Universidade de Uberaba. Programa de Pós-graduação em Odontologia. Área de Concentração em Biopatologia.
Orientadora: Profa. Dra. Sanívia Aparecida de Lima Pereira.
1. Aterosclerose. 2. Aorta. 3. Língua. 4. Inflamação. I. Pereira, Sanívia Aparecida de Lima. II. Universidade de Uberaba. Programa de Mestrado em Odontologia. Área de Concentração em Biopatologia. III. Título. IV. Título: Comparison of histopathological and immunohistochemical aspects of the inflammatory response in the tongue and in the aorta and coronary arteries of autopsiated individuals.
- CDD 616.136

KATHIA MARIA DUARTE ONO

COMPARAÇÃO DOS ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS E
IMUNOHISTOQUÍMICOS DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA LÍNGUA E NAS
ARTÉRIAS AORTA E CORONÁRIAS DE INDIVÍDUOS AUTOPSIADOS

Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do título de Mestre
em Odontologia do Programa de Pós-
Graduação em Odontologia - Mestrado da
Universidade de Uberaba.


Área de concentração: Biopatologia

Aprovado (a) em: 14/12/2022

BANCA EXAMINADORA:



Prof^ª. Dr^ª. Sanívia Aparecida de Lima Pereira
Orientadora
Universidade de Uberaba



Prof^ª. Dr^ª. Denise Tomavoi de Castro
Universidade de Uberaba



PROF. DR. RODRIGO CÉSAR ROSA
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA ESTRUTURAL
SIAPE: 2131259

Prof. Dr. Rodrigo César Rosa
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dedico este trabalho à minha querida filha Sophia, para que seja um instrumento de motivação e incentivo ao início de sua vida acadêmica, para uma carreira promissora,

ao meu marido Takeshi, que me deu o suporte necessário para a realização do mesmo, demonstrando sua principal característica: a persistência,

e à minha mãe Maria Célia, pelo apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

À Universidade de Uberaba, através do Magnífico Reitor, Dr. Marcelo Palmério,
À Pró-Reitoria de Pós-Graduação da Universidade de Uberaba, na pessoa do Pró-Reitor,
Prof. Dr. André Luís Teixeira Fernandes,

Ao CNPq, FAPEMIG, CAPES e PIBIC/UNIUBE,

Ao Coordenador de Pós-Graduação em Odontologia, Prof. Dr. César Penazzo Lepri,

Aos Professores do Mestrado da Universidade de Uberaba (UNIUBE), pelo interesse em prol da Pesquisa e a favor do Conhecimento,

Especialmente à minha orientadora Prof^a Dra. Sanívia Aparecida de Lima Pereira, pela dedicação, competência e generosidade em compartilhar conhecimento, tornando possível a realização deste trabalho,

Aos servidores da Universidade de Uberaba, pela colaboração na execução das tarefas,

À Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), pela parceria para o desenvolvimento do Projeto,

À Universidade Federal de Uberlândia (UFU) e funcionários envolvidos, pelo interesse em tornar possível o aprimoramento profissional dos servidores,

A todos aqueles, que de alguma forma, estiveram envolvidos na realização deste trabalho,

E, acima de tudo, a Deus, pela Vida e pela Oferta da possibilidade de todo Conhecimento.

RESUMO

Introdução: A aterosclerose é uma doença inflamatória das artérias responsável por uma alta taxa de morbidade e mortalidade em todo o mundo. **Objetivo:** Associar os aspectos histopatológicos e imuno-histoquímicos da inflamação da língua com aterosclerose aórtica e coronariana em humanos autopsiados. **Metodologia:** Foram analisados 4.378 laudos de necrópsias realizadas na UFTM, no período de 2000 a 2019 e selecionados todos os casos em que havia fragmentos armazenados de língua, aorta e artéria coronária do mesmo indivíduo (n=16). A avaliação morfológica e imuno-histoquímica foi realizada para IL-1, IL-6, TNF alfa e IFN gama. **Resultados:** A IL-1 na aorta esteve associada aos seguintes parâmetros avaliados na língua: IL-6 (p=0,031); inflamação na submucosa (p=0,047) e espongiose (p=0,018). A IL-6 na língua esteve associada com IL-1 (p=0,031), IL-6 (p=0,016) e TNF-alfa (p=0,016) na aorta. A exocitose da língua foi associada a IL-6 (p=0,003) e IFN gama na aorta (p=0,003). **Conclusão:** Sabendo que essas citocinas contribuem para o processo de aterosclerose e que os agentes infecciosos são os principais causadores de inflamação na língua, sugerimos que a prevenção e o tratamento de infecções linguais poderiam reduzir o risco de aterosclerose. Assim, essas medidas simples e de baixo custo poderiam auxiliar na prevenção do processo aterosclerótico. No entanto, mais estudos são necessários para corroborar nossos achados.

Palavras-chave: Aorta. Aterosclerose. Língua. Inflamação.

ABSTRACT

Introduction: Atherosclerosis is an inflammatory disease of the arteries responsible for a high rate of morbidity and mortality worldwide. **Objective:** To associate the histopathological and immunohistochemical aspects of tongue inflammation with aortic and coronary atherosclerosis in autopsied humans. **Methodology:** A total of 4,378 autopsy reports performed at the UFTM were analyzed from 2000 to 2019 and all cases where there were stored fragments of the tongue, aorta and coronary artery of the same individual were selected (n=16). Morphological and immunohistochemical evaluation was performed for IL-1, IL-6, TNF alpha and IFN gamma. **Results:** IL-1 in the aorta was associated with the following parameters evaluated in the tongue: IL-6 (p=0.031); inflammation in the submucosa (p=0.047) and spongiosis (p=0.018). IL-6 in the tongue was associated with IL-1 (p=0.031), IL-6 (p=0.016) and TNF alpha (p=0.016) in the aorta. Tongue exocytosis was associated with IL-6 (p=0.003) and IFN gamma in the aorta (p=0.003). **Conclusion:** Knowing that these cytokines contribute to the process of atherosclerosis and that infectious agents are the major causes of inflammation in the tongue, we suggest that prevention and treatment of lingual infections could reduce the risk of atherosclerosis. Thus, these simple and low-cost measures could help prevent the atherosclerotic process. However, further studies are needed in order to corroborate our findings.

Keywords: Aorta. Atherosclerosis. Tongue. Inflammation.

LISTA DE FIGURAS

Figure 1. Microscopic aspects of the tongue	36
Figure 2. Microscopic aspects of the aorta arteries	37

LISTA DE TABELAS

Table 1. Comparison of age, genetic sex at birth, ethnicity and Body Mass Index (BMI) with inflammation in the tongue, aorta artery and coronary artery of the 16 evaluated cases.....	34
Table 2. Correlation between the parameters evaluated on the tongue with immunostaining for IL-1, IL-6, TNF alpha and IFN gamma in the aorta artery.....	35
Table 3. Weak (absent+mild) or strong (moderate+severe) immunostaining for cytokines IL-1, IL-6, TNF alpha and IFN gamma in the tongue, aorta and coronary artery ...	35

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AVC	Acidente vascular cerebral
DCNT	Doença crônica não transmissível
DCV	Doença cardiovascular
DIC	Doença isquêmica cardíaca
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNC's	Doenças Não Comunicantes
DP	Doenças periodontais
FCG	Fluido crevicular gengival
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IL-1	Interleucina-1
IL-17	Interleucina -17
IL-1α	Interleucina 1- alfa
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IL-1β	Interleucina 1-beta
LPS	Lipopolissacarídeos
M-CSF	Fator estimulador de colônias de macrófagos
mRNA	Ácido ribonucleico- mensageiro
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C-reativa
PGE-2	Prostaglandina E-2
PMNs	Polimorfonucleares
TGF-β	Fator de crescimento transformante- beta
TNF-α	Fator de necrose tumoral-alfa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
1.1	A Mucosa Oral.....	12
1.2	A doença cardiovascular.....	13
1.3	A doença cardiovascular e a doença periodontal:	14
1.4	A aterosclerose e inflamação na língua	17
2	HIPÓTESE.....	19
3	OBJETIVOS	20
3.1	Geral.....	20
3.2	Específicos	20
4	CAPÍTULO 1: ARTIGO	21
	Abstract	23
4.1	Introduction	24
4.2	Materials and methods	25
4.3	Results	27
4.4	Discussion	28
	Conflict of interest statement	30
	Financial Support	30
	Patient Consent Statement	30
	Ethical approval.....	30
	References	31
	Tables	34
	Figures.....	36
5	CONCLUSÃO.....	38
	REFERÊNCIAS.....	39
	ANEXO 1 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO.....	45
	ANEXO 2 – COMPROVANTE DE ACEITE DO ARTIGO PELA REVISTA	46
	ANEXO 3 – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA.....	47
	ANEXO 4 – CERTIFICADOS DE APRESENTAÇÃO DE TRABALHO EM EVENTOS.....	51

1 1 INTRODUÇÃO

3 1.1 A Mucosa Oral

5 A mucosa oral é formada pelos epitélios que recobrem estruturas como palato, assoalho
6 bucal, tonsilas palatinas, fundo de vestibulo, gengiva e língua (AZEVEDO *et al.*, 2017). As
7 áreas mais afetadas pelos processos inflamatórios de cavidade oral são a gengiva e a língua
8 (CHIANG *et al.*, 2018; MOLLAOGLU, 2000).

9 As lesões em gengiva mais comuns são as doenças periodontais (DP) do tipo gengivite
10 e periodontite (CEKICI *et al.*, 2014; RESEARCH, SCIENCE AND THERAPY COMMITTEE.
11 AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 2003). Já as lesões de língua mais
12 comuns são as glossites, geralmente associadas a infecções bacterianas ou fúngicas
13 (NAKAMURA *et al.*, 2017).

14 A doença periodontal é uma condição crônica, destrutiva e inflamatória que afeta grande
15 parte da população adulta, sendo uma das principais causas da perda dentária. É uma doença
16 caracterizada por infecção crônica associada a bactérias anaeróbicas gram negativas no biofilme
17 dental. Essa infecção bacteriana leva à destruição irreversível de tecidos de proteção e de
18 sustentação dos dentes (KURITA-OCHIAI *et al.*, 2015) como resultado de complexas
19 interações entre a infecção bacteriana e as defesas do hospedeiro (FENESY, 1998).

20 As doenças periodontais são as doenças mais comuns na espécie humana, sendo que a
21 gengivite atinge 90% e a periodontite 50% dos indivíduos adultos. Portanto essas doenças têm
22 sido objeto de estudo intenso na área da saúde, sendo que em 1900, surgiu a ideia de que micro-
23 organismos bucais fossem responsáveis por algumas doenças sistêmicas (BORGNAKKE,
24 2015).

25 Na ausência de higiene adequada, o biofilme microbiano se estrutura nos dentes. Esse
26 biofilme é formado por mais de 700 espécies bacterianas diferentes, além de vírus, fungos e
27 parasitas. Com o tempo, a seleção natural promove o crescimento de espécies comensais que
28 induzem processos inflamatórios, os quais levam à degradação tecidual, incluindo a ulceração
29 do epitélio periodontal (SPOLIDORIO; ZUANON; ZUANO, 2003).

30 A formação da placa microbiana dentária é o fenômeno inicial da doença periodontal.
31 Entretanto, a patogênese da doença dependerá dos mecanismos de defesa do organismo. Fatores
32 sistêmicos, como a redução do número e da função de leucócitos polimorfonucleares (PMNs),
33 resultam em proliferação dos micro-organismos patológicos provocando destruição do
34 periodonto (KINANE, 1999).

35 Os micro-organismos presentes no periodonto podem atingir a corrente sanguínea e
36 provocar inflamação nos tecidos em que se alojam ao serem ativadas as respostas imunológicas
37 do hospedeiro (ARAÚJO *et al.*, 2015). Um estudo recente demonstrou presença de ácido
38 desoxirribonucleico (DNA) genômico de bactérias periodontais introduzidas
39 experimentalmente em periodonto de camundongos em órgãos como coração, fígado e rim
40 (CHUKKAPALLI *et al.*, 2017).

41 Sabe-se que os periodontopatógenos provocam dano no tecido periodontal de forma
42 direta através de produtos tóxicos nocivos que induzem a morte celular e necrose tecidual, além
43 de atuarem de forma indireta através da ativação de células inflamatórias que produzem
44 citocinas inflamatórias. Dessa forma muitos produtos microbianos têm pouco ou nenhum efeito
45 tóxico direto no hospedeiro. Por outro lado, as bactérias possuem o potencial de ativar reações
46 inflamatórias que causam danos nos tecidos. Durante o curso da inflamação em resposta a
47 espécies bacterianas de placas dentárias, os fibroblastos gengivais produzem interleucina-1 (IL-
48 1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e fator de
49 crescimento transformante beta (TGF- β). Embora a secreção de citocinas em locais
50 inflamatórios seja inicialmente protetora na eliminação de bactérias infecciosas, a produção
51 excessiva ou sustentada de citocinas pró-inflamatórias está relacionada à destruição
52 periodontal, com perda de inserção periodontal e reabsorção óssea alveolar (KURITA-OCHIAI
53 *et al.*, 2015).

54 Como a periodontite muitas vezes causa bacteremia, tem sido explorada a relação entre
55 periodontite e doenças sistêmicas uma vez que patógenos periodontais já foram identificados
56 em tecidos cardíacos. Dessa forma a infecção afeta diretamente a progressão da doença
57 cardiovascular (DCV) (KURITA-OCHIAI *et al.*, 2015) e os medidores pro-inflamatórios
58 circulantes podem estimular formação de ateromas ou desestabilizar a placa aterosclerótica já
59 formada, aumentando assim a probabilidade de infartos (WYTRYKOWSKA; PROSBA-
60 MACKIEWICZ; NYKA, 2016). No entanto, muitas questões relativas a este relacionamento
61 causal e seu mecanismo patológico permanecem obscuras (KURITA-OCHIAI *et al.*, 2015).

62

63 **1.2 A doença cardiovascular**

64

65 As doenças cardiovasculares (DCV) compreendem uma variedade de doenças cardíacas
66 e vasculares incluindo isquemia, aterosclerose, doença arterial periférica, endocardite
67 infecciosa e infarto agudo do miocárdio (SIDDESHAPPA *et al.*, 2016), sendo a maior causa de
68 morbidade e mortalidade no Brasil e no mundo (OLIVEIRA *et al.*, 2019). Suas manifestações

69 clínicas geralmente ocorrem sob a forma de infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente
70 vascular cerebral (AVC), angina ou morte súbita entre os 50 e 60 anos em homens, e entre os
71 60 e 70 anos em mulheres, aumentando progressivamente com a idade (RAMOS *et al.*, 2009).

72 No início do século XX, as DCV foram responsáveis por menos de 10% de todas as
73 mortes no mundo inteiro, mas por volta de 2001 houve aumento para 30%. Cerca de 80% das
74 mortes por DCV ocorre em países de baixa e média renda (OLIVEIRA; WENGER, 2022;
75 ROTH *et al.*, 2020). As DCV, principalmente a doença isquêmica do coração (DIC) e o AVC,
76 são a principal causa de mortalidade global e um dos principais contribuintes para a
77 incapacidade. A DCV é responsável por 17,5 milhões de mortes prematuras/ano, com previsão
78 de aumento para 23 milhões em 2030. As DCV são responsáveis por um terço de todas as
79 mortes no Brasil, com semelhança entre homens e mulheres após a menopausa (OLIVEIRA *et*
80 *al.*, 2019).

81

82 **1.3 A doença cardiovascular e a doença periodontal:**

83

84 Evidências sugerem que a má saúde bucal influencia a iniciação e / ou a progressão de
85 várias doenças como como a aterosclerose, diabetes mellitus e doenças neurodegenerativas
86 como doença de Alzheimer e artrite reumatoide. A aspiração de bactérias orofaríngeas
87 (incluindo periodontais) causa pneumonia, especialmente em pacientes hospitalizados e idosos,
88 e pode influenciar o curso da doença pulmonar obstrutiva crônica (SCANNAPIECO;
89 CANTOS, 2016).

90 Em 2005, as doenças orais foram incluídas pela Organização Mundial da Saúde (OMS)
91 como fatores de risco para as chamadas Doenças Não Comunicantes (DNC's). Dentre essas
92 doenças estão o diabetes mellitus, doenças pulmonares, osteoporose, doenças renais crônicas e
93 as doenças cardiovasculares. Globalmente, estima-se que as Doenças Crônicas Não
94 Transmissíveis (DCNT) sejam responsáveis por 41 milhões de óbitos anuais, correspondendo
95 a 70% de todas as mortes (MALTA *et al.*, 2021). Cerca de 45% de todos os óbitos por DCNT
96 no mundo, mais de 17 milhões, são causadas por DCV. Distribuição similar é observada no
97 Brasil, onde 72% das mortes resultam de DCNT, sendo 30% devidas às doenças
98 cardiovasculares e 16% a neoplasias, comprovando que as DCV são a principal causa de morte
99 no país (OLIVEIRA *et al.*, 2022).

100 Os principais fatores de risco para as DNC's são obesidade, falta de atividade física,
101 hipertensão e hipercolesterolemia (JOSHIPURA; RITCHIE; DOUGLASS, 2000). No entanto,
102 a doença periodontal vem se mostrando como um fator associado a outras doenças, pois

103 contribui para a exacerbação da resposta inflamatória generalizada em doenças sistêmicas,
104 contribuindo para alterações fisiopatológicas dos órgãos (WAHID *et al.*, 2013). No entanto, são
105 necessários mais ensaios clínicos e estudos de intervenção para avaliar o efeito do tratamento
106 periodontal na diminuição de risco para estas condições sistêmicas (ABREU *et al.*, 2010).

107 A Associação Dentária Americana discutiu 200 possíveis conexões entre doenças
108 sistêmicas e a saúde bucal, no entanto deixou claro que até o momento, as doenças orais foram
109 classificadas como fatores de risco e não como causas das doenças sistêmicas. Apesar disso,
110 em algumas situações há uma relação bidirecional, em que há influência recíproca entre as
111 doenças. Dessa forma, o controle de uma das enfermidades pode beneficiar o paciente,
112 amenizando a outra (WAHID *et al.*, 2013).

113 Bactérias residentes na flora bucal vêm sendo encontradas no miocárdio de pacientes
114 com relatos de infarto agudo do miocárdio (IAM) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC), o
115 que reforça ainda mais a hipótese da associação entre essas enfermidades (ISMAIL *et al.*, 2015).
116 Por outro lado, já foi demonstrado que nas DCVs os níveis séricos elevados de marcadores anti-
117 inflamatórios contribuem para o aparecimento de doenças periodontais (BUHLIN;
118 GUSTAFSSON; KLINGE, 2002).

119 Pesquisas realizadas nos últimos 25 anos têm focado na periodontite e na condição
120 inflamatória da microbiota bucal como fatores de risco para a aterosclerose vascular
121 (PAPANOU; LINDHE, 2005). A aterosclerose é a base fisiopatológica da doença coronariana,
122 sendo definida como uma doença progressiva que consiste no espessamento das camadas
123 íntimas e médias das artérias e que pode ser desencadeada por uma reação celular como resposta
124 a uma lesão endotelial (VELOSA-PORRAS *et al.*, 2016).

125 Dessa forma, foi sugerido que a periodontite associada à bacteremias e disseminações
126 sistêmicas de mediadores inflamatórios, produzidos pelo tecido periodontal, podem resultar em
127 inflamações sistêmicas e disfunção endotelial. Por outro lado, terapias periodontais reduzem
128 inflamações sistêmicas e melhorarem a função endotelial (PAPANOU; LINDHE, 2005).

129 A resposta inflamatória do hospedeiro aos patógenos periodontais estimula a liberação
130 de lipopolissacarídeos (LPS), os quais desencadeiam diversas citocinas pró-inflamatórias e
131 mediadores tecido destrutivos, como a proteína C-reativa (PCR), fator de necrose tumoral- α
132 (TNF- α), prostaglandina E-2 (PGE-2), interleucina 1- β (IL- β) e interleucina-6 (IL-6). Estas
133 citocinas promovem agregação plaquetária, a migração de monócitos e a deposição de lipídios,
134 promovendo injúria no endotélio vascular, contribuindo para a formação da placa ateromatosa
135 nas artérias coronárias, principal causa de eventos agudos como angina e infarto. Entretanto,
136 fatores de risco comuns a ambas as doenças, tais como fatores genéticos (polimorfismo do gene

137 IL-1), fatores ambientais (tabagismo, diabetes, stress) e alterações na resposta imune, podem
138 induzir a interpretações equivocadas (RICARDO *et al.*, 2015).

139 Sabe-se que os neutrófilos são os leucócitos mais abundantes no sangue e são
140 considerados a primeira linha de defesa durante inflamação e infecções. Micro-organismos
141 invasivos evocam resposta inflamatória que recruta neutrófilos da circulação para os tecidos.
142 Nos tecidos os neutrófilos provocam destruição tecidual por uma série de mecanismos,
143 principalmente fagocitose, liberação de substâncias antimicrobianas e de proteases. Além disso,
144 os neutrófilos são capazes de produzir muitas citocinas e quimiocinas que podem influenciar a
145 resposta imuno-inflamatória (CORTÉS-VIEYRA; ROSALES; URIBE-QUEROL, 2016).
146 Dessa forma, já foi demonstrada a presença de IL-17 no plasma em tecidos e em placas
147 ateroscleróticas em humanos e em modelos experimentais desempenhando um papel na
148 patogênese da aterosclerose. Por outro lado, a inibição de IL-17 provoca redução de placas
149 ateroscleróticas em camundongos (KURITA-OCHIAI *et al.*, 2015).

150 Além da IL-17, a IL-1 é também uma citocina pró-inflamatória que se divide nas
151 citocinas pró-inflamatórias IL-1 α e IL-1 β e o antagonista anti-inflamatório do receptor de IL-1
152 (IL-1Ra) (BERGER *et al.*, 2002). Sabe-se que na aterosclerose existe uma cascata inflamatória
153 com elevada produção e secreção de IL-1 (TSIMIKAS *et al.*, 2014). Da mesma forma a IL-6 é
154 estimulada em condições inflamatórias crônicas, por infecções agudas, obesidade e estresse,
155 estando aumentada também na placa aterosclerótica (HARTMAN; FRISHMAN, 2014).

156 Já o TNF-alfa desempenha papel importante na aterosclerose também ao induzir o
157 mRNA da IL-1 em células endoteliais humanas e músculos lisos. Além disso, associado ao
158 fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF), pode aumentar a produção de células
159 endoteliais, e promover também o crescimento e a ativação de fagócitos mononucleares
160 (LIBBY *et al.*, 1995).

161 Já foi demonstrado aumento dos níveis de IL-1, IL-6 e de TNF-alfa no fluido crevicular
162 gengival (FCG) de pacientes com sintomas de infarto isquêmico. Sendo assim, essas citocinas
163 pró-inflamatórias produzidas localmente poderiam estar também aumentadas a nível sistêmico,
164 colaborando para o processo de aterogênese (WYTRYKOWSKA; PROSBA-MACKIEWICZ;
165 NYKA, 2016).

166 Ao analisar os dados presentes na literatura sobre a interação entre a doença periodontal
167 e as doenças sistêmicas, observa-se que, até o presente momento, as evidências disponíveis
168 ainda não são suficientes para recomendar o tratamento periodontal como meio para evitar o
169 aparecimento ou progressão de doenças cardiovasculares. No entanto, um estudo realizado por
170 Tonetti e colaboradores (2007), demonstrou que doentes cardíacos que receberam tratamento

171 periodontal intensivo tiveram melhora da sua função endotelial e diminuição do risco cardíaco,
172 confirmando a relação entre tratamento periodontal e a melhora da condição cardiovascular
173 destes pacientes.

174 Porém, o fato de existirem fatores de risco comuns às entre DP e DCVs, como
175 tabagismo, envelhecimento e diabetes, podem surgir interpretações equivocadas. Entretanto
176 quando se estuda a interação da DP com Diabetes Mellitus, foi demonstrado que a infecção e a
177 inflamação podem afetar negativamente o controle glicêmico. Dessa forma os pesquisadores
178 têm demonstrado o efeito benéfico do tratamento periodontal em pacientes diabéticos
179 (CHAPPLE; GENCO, 2013).

180 Portanto, embora a associação entre DP e doença cardiovascular aterosclerótica tem
181 recebido considerável atenção, os achados destes estudos têm variado muito. Alguns estudos
182 relatam que a infecção periodontal, por meio de um processo inflamatório, pode causar infecção
183 do endotélio vascular e contribuir para a ocorrência da aterosclerose, o que aumenta o risco de
184 isquemia do miocárdio e infarto, sempre precedidos de eventos tromboembólicos (BUHLIN;
185 GUSTAFSSON; KLINGE, 2002). Além desta hipótese, existem várias outras possibilidades
186 sugeridas em que os agentes infecciosos podem induzir ou acelerar a aterosclerose tais como:
187 favorecer o aumento local dos linfócitos, macrófagos, produção de fatores de crescimento
188 teciduais; liberação local de endotoxina (lipopolissacarídeos) e mimetismo molecular da
189 proteína microbiana com a humana induzindo uma reação auto-imune. Além disso, o aumento
190 sistêmico de citocinas com ativação de marcadores inflamatórios e estimulação de pró-
191 coagulantes, pode acarretar trombose e isquemia aguda, além de indução de mudanças nas
192 lipoproteínas resultando em condições pré-ateroscleróticas (RICARDO *et al.*, 2015).

193

194 **1.4 A aterosclerose e inflamação na língua**

195

196 A inflamação na língua pode ser desencadeada por agentes físicos como traumatismos
197 e queimaduras como calor; por agentes químicos como medicamentos; por fatores imunitários
198 e por agentes biológicos como fungos e bactérias levando a infecções bacterianas (CEKICI *et*
199 *al.*,2014).

200 Embora várias doenças inflamatórias estejam associadas com a aterosclerose, até o
201 presente momento não foi encontrado nenhum estudo associando inflamação lingual e
202 aterosclerose. No entanto a língua está sujeita constantemente a agressões traumáticas por
203 mordeduras e também a agressões biológicas, já que na cavidade oral há aproximadamente mais
204 de 600 espécies bacterianas diferentes (CASADO *et al.*, 2013; DEWHIRST *et al.*, 2010) que

205 podem colonizar principalmente a superfície lingual. Isso porque o dorso lingual é uma
206 superfície irregular pela presença das papilas, favorecendo o crescimento de agentes infecciosos
207 quando não é higienizada de forma adequada, além de levar a produção de substâncias orais
208 que causam halitoses devido a subprodutos da degradação metabólica bacteriana que podem
209 ocorrer nas superfícies orais, nas bolsas periodontais, e especialmente na superfície do dorso da
210 língua (KAZOR *et al.*, 2003).

211 Embora alguns estudos observacionais apoiem uma associação entre DP e DCV, essa
212 relação ainda não está clara devido a uma dificuldade de modelos animais que reproduzem
213 fielmente as alterações em humanos (VELSKO *et al.*, 2015). Além disso, quando são realizados
214 estudos em humanos comparando a doença periodontal com a aterosclerose, esses estudos são
215 realizados apenas por exames de imagem (GRUDYANOV *et al.*, 2016) ou por parâmetros
216 hematológicos (ERTUGRUL; BOZOGLAN; TASPINAR, 2018; SIDDESHAPPA *et al.*, 2016;
217 VELOSA-PORRAS *et al.*, 2016; WYTRYKOWSKA; PROSBA-MACKIEWICZ; NYKA,
218 2016). Além disso, não encontramos nenhum estudo onde foi realizada coleta de fragmentos de
219 placas ateroscleróticas e de mucosa oral em humanos a fim de comparar a inflamação nesses
220 locais.

221 Por outro lado, embora as inflamações de língua sejam também bastante comuns, não
222 foram encontrados estudos que compararam o processo inflamatório lingual com a inflamação
223 presente nas placas ateroscleróticas. No entanto a língua está sujeita constantemente a agressões
224 traumáticas e também a agressões biológicas. Dessa forma, acreditamos que nas infecções
225 linguais os agentes infecciosos podem ganhar a circulação sanguínea (CARINCI *et al.*, 2018;
226 LOCKHART *et al.*, 2009) e desencadear liberação de mediadores inflamatórios sistêmicos, que
227 poderiam contribuir para a lesão endotelial e para a aterosclerose (HINGORANI *et al.*, 2000;
228 SEREFLICAN *et al.*, 2016).

229 Portanto sugerimos que as citocinas pró-inflamatórias presentes nas inflamações de
230 mucosa periodontal e de mucosa lingual poderiam estar colaborando para o processo
231 inflamatório de placas ateroscleróticas humanas.

232 **2 HIPÓTESE**

233

234 Os indivíduos que possuem maior intensidade de inflamação na língua apresentam
235 também maior intensidade de inflamação nas artérias coronarianas e aórticas.

236 3 OBJETIVOS

237

238 3.1 Geral

239 Comparar os aspectos histopatológicos e imuno-histoquímicos da resposta inflamatória
240 na língua e nas artérias aorta e coronárias de indivíduos autopsiados.

241

242 3.2 Específicos

243

- 244 • Determinar o tipo e a intensidade da inflamação presente na mucosa lingual e nas
245 artérias aorta e coronária de indivíduos com aterosclerose através da avaliação
246 histoquímica;
- 247 • Realizar imunohistoquímica para IL-1, IL-6, TNF alfa, IFN gama na mucosa lingual
248 e nas artérias aorta e coronária de indivíduos com aterosclerose.
- 249 • Determinar a densidade de células imunomarcadas para IL-1, IL-6, TNF alfa, IFN
250 gamma na mucosa lingual e nas artérias aorta e coronária de indivíduos com
251 aterosclerose.
- 252 • Comparar a expressão de IL-1, IL-6, TNF alfa, IFN gama, na mucosa lingual e nas
253 artérias aorta e coronária de indivíduos com aterosclerose.
- 254 • Correlacionar a expressão de IL-1, IL-6, TNF alfa, IFN gama, na mucosa lingual e
255 nas artérias aorta e coronária de indivíduos com aterosclerose.

256 **4 CAPÍTULO 1: ARTIGO**

257

258 Artigo aceito na Revista General Dentistry

259 Data de aceite: 21 de novembro de 2022

260 **COMPARISON BETWEEN HISTOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL**
261 **ASPECTS OF INFLAMMATION IN THE TONGUE WITH INFLAMMATION OF**
262 **AORTA AND CORONARY ARTERIES: AUTOPSY STUDY**
263

264 Bruno Henrique dos Reis Souza Oliveira¹, Beatriz Junqueira Mattar², Kathia Maria Duarte
265 Ono³, Thiago Lima Pereira⁴, Renata Margarida Etchebehere⁵, Rodrigo César Rosa⁶, Sanívia
266 Aparecida de Lima Pereira⁷

267

268 ¹ Scientific Initiation Student, graduating in Dentistry/University of Uberaba/UNIUBE,
269 Uberaba, MG, Brazil.

270 ² Scientific Initiation Student, graduating in Medicine/University of Uberaba/UNIUBE,
271 Uberaba, MG, Brazil.

272 ³ Student of the Master's Program in Dentistry at the University of Uberaba/UNIUBE,
273 Uberaba, MG, Brazil.

274 ⁴ Medical Residency in Surgical Pathology at University of Triângulo Mineiro/UFTM,
275 Uberaba, MG, Brazil.

276 ⁵ PhD and Pathologist, Department of Surgical Pathology, Federal University of Triângulo
277 Mineiro/UFTM, Uberaba, MG, Brazil

278 ⁶ PhD Professor at the Federal University of Triângulo Mineiro/UFTM, Uberaba, MG,
279 Brazil.

280 ⁷ PhD Professor at the University of Uberaba/UNIUBE and CEFORES/Federal University
281 of Triângulo Mineiro/UFTM, Uberaba, MG, Brazil.

282

283 Corresponding Author:

284 Sanívia Aparecida de Lima Pereira, Universidade de Uberaba (UNIUBE)

285 Address: Avenida Nenê Sabino, 1801, Uberaba, Minas Gerais, Brazil, CEP 38055-500

286 Phone number: +55 34 33198815

287 E-mail address: sanivia.pereira@uniube.br

288 **Abstract**

289

290 *Introduction:* Atherosclerosis is an inflammatory disease of the arteries responsible for a high
291 rate of morbidity and mortality worldwide. *Objective:* To associate the histopathological and
292 immunohistochemical aspects of tongue inflammation with aortic and coronary atherosclerosis
293 in autopsied humans. *Methodology:* A total of 4,378 autopsy reports were analyzed and all cases
294 where there were stored fragments of the tongue, aorta and coronary artery of the same
295 individual were selected (n=16). Morphological and immunohistochemical evaluation was
296 performed for IL-1, IL-6, TNF alpha and IFN gamma. *Results:* IL-1 in the aorta was associated
297 with the following parameters evaluated in the tongue: IL-6 (p=0.031); inflammation in the
298 submucosa (p=0.047) and spongiosis (p=0.018). IL-6 in the tongue was associated with IL-1
299 (p=0.031), IL-6 (p=0.016) and TNF-alpha (p=0.016) in the aorta. Tongue exocytosis was
300 associated with IL-6 (p=0.003) and IFN gamma in the aorta (p=0.003). *Conclusion:* Therefore,
301 knowing that these cytokines contribute to the process of atherosclerosis and that infectious
302 agents are the major causes of inflammation in the tongue, we suggest that prevention and
303 treatment of lingual infections could reduce the risk of atherosclerosis. Thus, these simple and
304 low-cost measures could help prevent the atherosclerotic process. However, further studies are
305 needed in order to corroborate our findings.

306

307 **Keywords:** Aorta; atherosclerosis; coronary; inflammation; tongue.

308 4.1 Introduction

309 Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease that consists of the thickening of the
310 intima and media layers of the arteries triggered by a cellular reaction in response to endothelial
311 injury [1]. Although the association of classic risk factors in the pathogenesis of atherosclerosis
312 is well established, the role of inflammation and activation of the immune system in
313 atherosclerosis is still not fully understood. Thus, it is believed that atherosclerosis is initiated
314 by endothelial dysfunction associated with factors inherent to the activation of the immune
315 system [2].

316 Among the diseases that activate the immune system are diseases of the oral cavity.
317 Some of these diseases were included by the World Health Organization (WHO) as a risk factor
318 for cardiovascular diseases, for example atherosclerosis [3]. Although the American Dental
319 Association (ADA) discussed 200 possible associations between systemic diseases and oral
320 diseases, and made it clear that oral diseases would be risk factors and not causes of systemic
321 diseases, in some situations there is a bidirectional relationship, where control of one disease
322 can improve another [4]. Thus, periodontitis triggers dissemination of inflammatory mediators
323 that cause systemic inflammation and endothelial dysfunction. On the other hand, periodontal
324 therapies have been shown to reduce systemic inflammation with improvement in endothelial
325 function [5].

326 In addition, the infectious process in the periodontium can cause infection of the
327 vascular endothelium at a systemic level and also contribute to the occurrence of atherosclerosis
328 [6]. This infection triggers endothelial changes that favor the local increase of lymphocytes and
329 macrophages, the production of tissue growth factors and the systemic increase of pro-
330 inflammatory cytokines[7], which increases the risk of ischemia and myocardial infarction [6].

331 The inflammatory response to periodontal pathogens stimulates the release of
332 lipopolysaccharides with consequent release of pro-inflammatory cytokines such as Tumor
333 Necrosis Factor- α (TNF- α), Interleukin 1- β (IL1- β) and Interleukin-6 (IL-6). These cytokines
334 promote endothelial injury, platelet aggregation, monocyte migration and lipid deposition,
335 contributing to the formation of atherosclerotic plate [7]. Increased levels of IL-1, IL-6 and
336 TNF-alpha in the gingival crevicular fluid of patients with infarction have already been
337 demonstrated. Therefore, these locally produced pro-inflammatory cytokines could also be
338 systemically increased, contributing to the atherogenesis process [8].

339 On the other hand, in addition to periodontal tissue infections, the tongue is also subject
340 to a series of infections since the tongue dorsum is an irregular surface, which predisposes the
341 growth of infectious agents [9]. In this way, infectious agents present in the tongue can reach

342 the blood circulation [10] and trigger the release of systemic inflammatory mediators, which
343 could also contribute to endothelial damage with consequent atherosclerosis [11].

344 However, to date, the relationship between oral infection and atherosclerosis has only
345 been studied in periodontal infection, and this association is still unclear due to difficulties in
346 animal models that faithfully reproduce the changes in humans [12]. In addition, studies in
347 humans associating periodontal disease with atherosclerosis were, until then, performed only
348 by imaging tests [13] or by hematological parameters [1], [8], [14],[15]. Thus, although
349 inflammation of the tongue is quite common, we did not find studies comparing the
350 histopathological findings of the tongue with the histopathological findings of human arteries.

351 Thus, we suggest that similar to what has already been suggested in periodontal disease,
352 tongue inflammation would be associated with the production of pro-inflammatory cytokines
353 that would also act as cofactors in the pathogenesis of atherosclerosis. Thus, we hypothesized
354 that both the presence of inflammation and the increase in pro-inflammatory mediators in the
355 tongue would be associated with greater intensity of inflammation and with higher levels of
356 pro-inflammatory mediators in aortic and coronary atherosclerotic plaques.

357 Therefore, the aim of the present study was to associate the histopathological and
358 immunohistochemical aspects of the inflammatory response in the tongue with aortic and
359 coronary atherosclerosis in autopsied humans.

360

361 **4.2 Materials and methods**

362 The present study was approved by the Research Ethics Committee of the University of
363 Uberaba (UNIUBE), under the number CAAE 565173216.6.0000.5145 and has been carried
364 out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of
365 Helsinki) for experiments involving humans. It is a retrospective study carried out in the clinical
366 pathology subunit of the Clinic Hospital of the Federal University of Triangulo Mineiro, using
367 fragments collected from autopsies performed from 2000 to 2019. A total of 4,378 autopsy
368 reports were analyzed and all cases where there were stored fragments of the tongue, aorta and
369 coronary artery of the same individual were selected (n=16). The following individuals were
370 excluded from the study: a) under 18 years of age; b) who had an infectious or autoimmune
371 disease; c) who used anti-inflammatories or antibiotics in the last 6 months.

372 From the selected cases, longitudinal fragments were obtained in the dorsal region of
373 the middle third of the tongue. The fragments were collected in this region, because in the
374 anterior third and on the lingual edges there is a greater probability of trauma, which could
375 interfere with the evaluated parameters. The aortic artery fragments were taken from the

376 abdominal aorta (artery and at the beginning of the interventricular branch of the right coronary
377 artery).

378 Tongue, aorta and coronary fragments were histologically processed to obtain 4 µm-
379 thick histological sections that were later stained with Hematoxylin-eosin (HE). Additional
380 histological sections were placed on silanized slides for immunohistochemical processing using
381 the polymer technique. The following antibodies were used (Santa Cruz/USA): a) IL-1A (5G3),
382 monoclonal mouse IGG1, 200UG/ML, BI, 1:50 dilution); b) IL-6 (E-4), monoclonal mouse
383 IGG2A, 200UG/ML, BI, 1:250 dilution; c) TNF (F6C5), monoclonal mouse IGG1,
384 200UG/ML, BI, 1:250 dilution; d) IFN gamma (LLO6Z), monoclonal mouse IGG2B,
385 100UG/ML, BI, 1:100 dilution.

386 Histopathological evaluation was performed in all fields of the epithelium and lamina
387 propria of the tongue and in all fields of the intima and subintima of the aorta and coronary
388 arteries. In the aorta and coronary arteries, the following parameters were evaluated: a) Presence
389 of plaque; b) Presence of inflammation in the plaque.

390 In the tongue, inflammation, spongiosis and lymphocyte exocytosis were evaluated. To
391 quantify these alterations, the cases were distributed as follows: 0 – Absent: when there was no
392 inflammation, spongiosis or exocytosis; 1 – Mild: sparse inflammation, spongiosis or
393 exocytosis; 2 – Moderate: moderate inflammation, spongiosis or exocytosis; 3 – Intense:
394 accentuated inflammation, spongiosis or exocytosis) [16].

395 Semi-quantitative evaluations were performed by two evaluators previously calibrated
396 (B.H.R.S.O. e R.M.E.) using a common light microscope (Olympus BX41®), at 400X
397 magnification. For the application of the scores, the field where there was greater intensity of
398 the evaluated parameter was selected, using the methodology proposed by Reis et al. [16].

399 When considering the variables in their categorical form, due to the low frequencies in
400 the crossings between the variables of interest, some categories were regrouped. This procedure
401 constitutes an alternative to the robustness of the statistical test used. In this way, the
402 associations of interest were regrouped: weak (0 + 1); strong (2 + 3) [16].

403 For the statistical analysis, we used the GraphPad Prism 7 statistical programs
404 (GraphPad, San Diego, California, USA). Initially, the Shapiro-Wilk normality test was used.
405 As the distribution was normal, for the correlations we used the Pearson correlation test and for
406 the comparison between age and inflammation in the tongue, aorta and coronary artery, we used
407 the ANOVA test. For qualitative variables (male and female) we used Fisher's exact test. All
408 tests were performed considering a statistical significance level of 5%.

409 4.3 Results

410 A total of 4,378 autopsy reports were analyzed and all cases where there were stored
411 fragments of tongue, thoracic aorta and coronary artery of the same individual were selected
412 (n=16) of which 9 (56.25%) male, 7 (43.75%) female, 10 (62.5%) leucoderma and 6 (37.5%)
413 non-leucoderma, age group (35 to 65 years old). When comparing individuals with
414 inflammation of the tongue, aorta and coronary artery, there was no statistical difference
415 regarding age, genetic sex at birth, ethnicity and Body Mass Index (BMI) (Table 1).

416 When performing the histopathological evaluation of the 16 tongue, 14 (87.5%) had
417 chronic inflammation in the lamina propria; 10 (62.5%) had spongiosis; 11 (68.75%) had
418 exocytosis (Figure 1A, B, C).

419 In all the arteries analyzed there was the presence of atheromatous plaque. When
420 comparing the parameters evaluated in the tongues with the parameters evaluated in the aorta
421 arteries, we observed a positive and significant correlation between: a) Inflammation in the
422 submucosa of the tongue with the intensity of cells immunostained by anti-IL-1 in the aorta
423 (p=0.047); b) Spongiosis on the tongue with intensity of cells immunostained by anti-IL-1 in
424 the aorta (p=0.018); c) Exocytosis in the tongue with intensity of cells immunostained by anti-
425 IL-6 in the aorta (p=0.003); d) Exocytosis in the tongue with intensity of cells immunostained
426 by anti-IFN gamma in the aorta (p=0.003); e) Intensity of cells immunostained by anti-IL-6 in
427 the tongue with intensity of cells immunostained by anti-IL-1 in the aorta (p=0.031); f) Intensity
428 of cells immunostained by anti-IL-6 in the tongue with intensity of cells immunostained by
429 anti-IL-6 in the aorta (p=0.016); g) Intensity of cells immunostained by anti-IL-6 in the tongue
430 with intensity of cells immunostained by anti-TNF alpha in the aorta (p=0.016) (Table 2).

431 On the other hand, in relation to coronary arteries, there was no significant correlation
432 when comparing the parameters evaluated on the tongue with immunostaining by any cytokine
433 investigated in the present study. No statistical difference was observed when correlating
434 cytokines between the aorta and coronary arteries (data not shown).

435 When we grouped the immunostaining by cytokines IL-1, IL-6, TNF alpha and IFN
436 gamma in the tongue, aorta and coronary artery in weak (absent+mild) or strong
437 (moderate+severe) we observed that, although in all cases there was inflammation in the
438 submucosa of tongues, inflammation was significantly more pronounced in the coronary
439 arteries and aorta (Table 3).

440

441 4.4 Discussion

442 This was the first study to compare the inflammatory response in fragments of arteries
443 and tongue. The results showed that in individuals with greater intensity of immunostained cells
444 in the tongue, there was also greater immunostaining in the aorta arteries. Thus, broadly and
445 generally, we suggest that the null hypothesis that inflammation in the tongue cannot be related
446 to inflammation in the aortic arteries be rejected. It is known that the tongue is constantly
447 subjected to physical, chemical and mainly biological aggressions, since in the oral cavity there
448 are more than 700 species of bacteria [17] that can colonize mainly the tongue dorsum in
449 individuals with inadequate oral hygiene [9]. In lingual infections, infectious agents can enter
450 the bloodstream [10] and trigger the release of systemic inflammatory mediators, which can
451 contribute to endothelial injury and atherosclerosis [11].

452 It is known that in atherosclerosis the inflammatory process is related not only to
453 atherogenesis, but to the instability and rupture of the atherosclerotic plaque and that
454 interleukins play a relevant role in this process by exerting a signaling action in the induction
455 and perpetuation of the inflammatory response. Recently, there has been an increase in the
456 number of studies that aimed to understand the activation pathways of this inflammatory
457 process [18]. Some functions performed by these cytokines in the atherosclerotic plaque are
458 already well established, such as the expression of adhesion molecules, the chemotaxis of
459 inflammatory cells, cell differentiation, the production of acute phase proteins and the
460 proliferation of smooth muscle cells [19]. In the present study, we found a significant
461 correlation between the pro-inflammatory cytokine IL-6 present in the tongue and the pro-
462 inflammatory cytokines IL-1, IL6 and TNF alpha in the aortic arteries.

463 It is known that IL-1, IL-6, TNF alpha and IFN gamma are pro-inflammatory cytokines
464 that may be increased in immuno-inflammatory processes of the oral cavity such as
465 periodontitis [20] and peri-implantitis [21]. In periodontitis, it has already been described that
466 the inflammatory response of the host to periodontal pathogens stimulates the release of
467 lipopolysaccharides that trigger the release of several pro-inflammatory cytokines such as TNF
468 alpha, prostaglandin E-2 (PGE-2), IL-1 beta and IL-6. These cytokines cause changes in the
469 intima of the arteries such as platelet aggregation, monocyte migration and lipid deposition,
470 promoting endothelial injury and atherosclerotic plate formation [7]. In the present study,
471 individuals who had tongue inflammation in the submucosa of tongue had a significantly higher
472 amount of cells immunostained by anti-IL1 in the aorta arteries. Although this study is the first
473 to compare the inflammatory condition in the tongue with inflammation in the arteries, we

474 suggest that the lingual inflammatory condition would be contributing to the increase of this
475 pro-inflammatory cytokine in the aorta arteries.

476 During inflammation, there is production of several mediators that promote increased
477 vascular permeability with consequent spongiosis and exocytosis. Spongiosis and exocytosis
478 of the inflammatory cells correspond to changes in the lining epithelium, comprising,
479 respectively, the accumulation of exuded plasma between the epithelial cells and the migration
480 of leukocytes within the epithelia [22]. In the present study, individuals who had spongiosis on
481 the tongue had a higher amount of cells immunostained by IL-1 in the aorta arteries, with a
482 significant difference. Furthermore, lingual exocytosis was significantly correlated with the
483 increase of two other proinflammatory cytokines in the aorta arteries, IL-6 and IFN gamma.
484 Thus, these findings suggest a possible association between lingual inflammation and
485 inflammation in the aorta arteries. However, further investigations must be carried out in order
486 to corroborate our findings.

487 It is known that in atherosclerotic plaques there is increased production and secretion of
488 both IL-6 [23] and IL-1 [24] and that TNF-alpha plays a relevant role in atherosclerosis by
489 induce IL-1 mRNA in endothelial cells and smooth muscle. In addition, IL-1, together with
490 TNF alpha, stimulates the production of IL-6 by muscle cells and consequent production of
491 platelet-derived growth factor (PDGF) and fibroblast growth factor (FGF), which are associated
492 with the progression of the inflammatory process of atherosclerosis [25].

493 In the present study, individuals who had a higher amount of cells immunostained by
494 anti-IL6 in the tongue had a higher amount of cells immunostained by anti-IL1, by anti-IL6 and
495 by anti-TNF alpha in the aorta arteries, with a significant difference. Our findings are in
496 agreement with a study that demonstrated increased levels of the pro-inflammatory cytokines
497 IL-1, IL-6 and TNF-alpha in the gingival crevicular fluid of patients with symptoms of
498 myocardial infarction. The authors suggested that these cytokines, produced locally, could also
499 be increased at a systemic level, contributing to the process of atherogenesis [8]. Similarly, with
500 the results of our study, we suggest that the increase in IL-6 in the tongue could also contribute
501 to the pathogenesis of aortic atherosclerosis.

502 On the other hand, in relation to the coronary arteries there was no significant correlation
503 when comparing the parameters evaluated on the tongue with immunostaining by any cytokine
504 investigated in the present study perhaps because coronary atherosclerosis was more discreet
505 than atherosclerosis in the aorta.

506 Thus, we conclude that inflammation in the submucosa, spongiosis and higher
507 immunostaining by IL-6 on the tongue are associated with higher immunostaining by IL-1 in

508 aorta arteries. In addition, the increase in IL-6 in the tongue is also associated with the increase
509 in IL-6 and TNF alpha in the aorta arteries. Therefore, knowing that these cytokines contribute
510 to the process of atherosclerosis and that infectious agents are the major causes of inflammation
511 in the tongue, we suggest that prevention and treatment of lingual infections could reduce the
512 risk of atherosclerosis. Thus, these simple and low-cost measures could help prevent the
513 atherosclerotic process, reducing the morbidity and mortality rates associated with this disease.
514 However, further studies are needed in order to corroborate our findings.

515

516 **Conflict of interest statement**

517 The authors declare no conflict of interest.

518

519 **Financial Support**

520 We appreciate the support received from: Conselho Nacional de Desenvolvimento
521 Científico e Tecnológico/CNPq, Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais/FAPEMIG,
522 Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); Programa
523 Institucional de Bolsas de Iniciação Científica/PIBIC/UNIUBE, Programa de Mestrado em
524 Odontologia da Universidade de Uberaba (UNIUBE), CEFORES/ Universidade Federal do
525 Triângulo Mineiro (UFTM).

526

527 **Patient Consent Statement**

528 In the present study, we did not include personal information or images that
529 demonstrated loss of confidentiality. Informed consent was waived due to the use of
530 retrospective and unidentified data.

531

532 **Ethical approval**

533 CAAE: 56173216.6.0000.5145

534 Opinion Number: 1,796,050

535 Approval Date: October 27, 2016

536 **References**

537

538 [1] Velosa-Porras J, Escobar-Arregoces F, Latorre-Uriza C, et al.
539 Association between periodontal disease and endothelial dysfunction in smoking patients.
540 *Open Dent J* 2016;29:29-35. <https://doi.org/10.2174/1874210602115010377>

541

542 [2] Barbalho SM, Bechara M, Quesada K, et al. Síndrome metabólica, aterosclerose e
543 inflamação: tríade indissociável? *J VascBras* 2015;14:319-27. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.04315>.

545

546 [3] Boutayeb A, Boutayeb S. The burden of non-communicable diseases in developing
547 countries. *Int J Equity Health* 2005;4:2. <https://doi.org/10.1186/1475-9276-4-2>

548

549 [4] Wahid A, Chaudhry S, Ehsan A, et al. Bidirectional Relationship between Chronic Kidney
550 Disease & Periodontal Disease. *Pak J Med Sci* 2013;29:211-15.
551 <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.291.2926>

552

553 [5] Quaresma LCA, Silva RF, Camargo GACG. Efeitos clínicos e metabólicos da terapia
554 periodontal não cirúrgica em pacientes diabéticos e não diabéticos- revisão de literatura. *Rev*
555 *Bras Odontol* 2016;73:40. <https://doi.org/10.18363/rbo.v73n2.p.140>

556

557 [6] Buhlin K, Gustafsson A, Hakansson J, et al. Oral health and cardiovascular disease in
558 Sweden. *J Clin Periodontol* 2002;29:254-59. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2002.290312.x>

560

561 [7] Ricardo AC, Athavale A, Chen J, et al. Periodontal disease, chronic kidney disease and
562 mortality: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *BMC*
563 *Nephrology* 2015;16:97. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0101-x>

564

565 [8] Wytrykowska A, Prosba-Mackiewicz M, Nyka W. IL-1 β , TNF- α , and IL-6 levels in
566 gingival fluid and serum of patients with ischemic stroke. *J Oral Sci* 2016;58:509-13.
567 <https://doi.org/10.2334/josnusd.16-0278>

568

- 569 [9] Kazor CE, Mitchell PM, Lee AM, et al. Diversity of Bacterial Populations on the Tongue
570 Dorsa of Patients with Halitosis and Healthy Patients. *J Clin Microbiol* 2003;41:558–63.
571 <https://doi.org/10.1128/jcm.41.2.558-563.2003>
572
- 573 [10] Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, et al. Poor oral hygiene as a risk factor for
574 infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc* 2009;140:1238–44.
575 <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0046>
576
- 577 [11] Sereflican M, Sereflican B, Dagistan E, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with
578 recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2016;22:573-77. <https://doi.org/10.1111/odi.12497>
579
- 580 [12] Oliveira MS, Torquato BGS, Soares MH, et al. Avaliação Macroscópica da Aterosclerose
581 nas Artérias: Uma Ferramenta de Avaliação na Autópsia. *ArqBrasCardiol* 2021; 116:1119-26.
582 <https://doi.org/10.36660/abc.20190846>.
583
- 584 [13] Grudyanov AI, Tkacheva ON, Avraamova TV, et al. The relationship between
585 inflammatory periodontal diseases and cardiovascular diseases. *Stomatologiia (Mosk)* 2015;
586 94:50-55. <https://doi.org/10.17116/stomat201594350-55>
587
- 588 [14] Ertugrul AS, Bozoglan A, Taspınar M. The effect of nonsurgical periodontal treatment on
589 serum and gingival crevicular fluid markers in patients with atherosclerosis. *Niger J Clin Pract*
590 2017;20:361-68. <https://doi.org/10.4103/1119-3077.181369>
591
- 592 [15] Siddeshappa ST, Nagdeve S, Yeltiwar RK, et al. Evaluation of various hematological
593 parameters in patients with periodontitis after nonsurgical therapy at different intervals. *J Indian*
594 *Soc Periodontol* 2016;20:180-83. <https://doi.org/10.4103/0972-124x.175172>
595
- 596 [16] Reis LGV, Almeida ECSA, Silva JC, et al. Tonsillar hyperplasia and recurrent tonsillitis:
597 clinical-histological correlation. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013;79:603-08.
598 <https://doi.org/10.5935/1808-8694.20130108>
599
- 600 [17] Chen T, Dewhirst F. Human Oral Microbiome Database (HOMD). In: Nelson K.E. (eds)
601 *Encyclopedia of Metagenomics*. Springer, Boston, MA; 2015. [https://doi.org/10.1007/978-1-](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7478-5_13)
602 [4899-7478-5_13](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7478-5_13)

603

604 [18] Wang R, Nascimento BR, Neuenschwander FC. Aterosclerose e Inflamação: Ainda Muito
605 Caminho a Percorrer. *Arq Bras Cardiol* 2020;114:699-00.
606 <https://doi.org/10.36660/abc.20200219>

607

608 [19] Zhao L, Wang X, Yang Y. Association between interleukin-6 and the risk of cardiac events
609 measured by coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;
610 33:1237–44. <https://doi.org/10.1007/s10554-017-1098-y>

611

612 [20] Costa LL, Silva GG, Araújo PH, et al. O papel do sistema imunológico na patogênese da
613 doença periodontal. *Pubsaúde* 2020; 3:1-6 <https://dx.doi.org/10.31533/pubsaude3.a038>

614

615 [21] Severino VO, Napimoga MH, de Lima Pereira SA. Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and
616 IL-8 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Arch Oral Biol*
617 2011;56:823–28. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2011.01.006>

618

619 [22] Araújo MVF, Hong YH, Philip LF, et al. End stage renal disease as a modifier of the
620 periodontal microbiome. *BMC Nephrology* 2015;16:1-7. [https://doi.org/10.1186/s12882-015-](https://doi.org/10.1186/s12882-015-0081-x)
621 0081-x

622

623 [23] Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of
624 interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy.
625 *Cardiol Rev* 2014;22:147-51. <https://doi.org/10.1097/crd.0000000000000021>

626

627 [24] Tsimikas S, Duff GW, Berger PB, et al. Pro-Inflammatory Interleukin-1 Genotypes
628 Potentiate the Risk of Coronary Artery Disease and Cardiovascular Events Mediated by
629 Oxidized Phospholipids and Lipoprotein. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1724–34.
630 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.12.030>

631

632 [25] Volp ACP, Alfenas RCG, Costa NMB, et al. Inflammation biomarkers capacity in
633 predicting the metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52:537-49.
634 <https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000300015>

Tables

Table 1. Comparison of age, genetic sex at birth, ethnicity and Body Mass Index (BMI) with inflammation in the tongue, aorta artery and coronary artery of the 16 evaluated cases

	Tongue inflammation n= 14 (87,5%)	Aorta artery inflammation n= 8 (50%)	Coronary artery inflammation n= 6 (37,5%)
Age (years) ^a X±SD	48.42±13,39	51.5±13,73	52.6±12.94
Genetic sex at birth ^b M:F	7:7	3:5	4:2
Ethnicity ^c L: NL	9:5	5:3	6:0
Body mass index (BMI) ^d (kg/m ²)	27.40 ± 5,32	27.73 ± 4,64	26.58 ± 4.18

Legend: X: mean; SD: Standard deviation; M: male; F: female; L: Leucoderma; NL: non Leucoderma.
a: ANOVA, p>0.05; b: Fisher exact test; p>0.05; c: Fisher exact test; p>0.05; d: ANOVA, p>0.05.

Table 2. Correlation between the parameters evaluated on the tongue with immunostaining for IL-1, IL-6, TNF alpha and IFN gamma in the aorta artery

Parameters evaluated in the tongue	Cytokines in the aorta artery			
	IL-1	IL-6	TNF alpha	IFN gamma
Inflammation in the submucosa	r=0.511 ^a	-	-	-
Espongiosis	r= 0.581 ^b	-	-	-
Exocytosis	-	r= 0.682 ^c	-	r=0. 682 ^d
IL-1	-	-	-	-
IL-6	r=0.537 ^e	r=0.589 ^f	r=0.589 ^g	-
TNF alfa	-	-	-	-
IFN gama	-	-	-	-

Pearson's Correlation Test: a) p=0.047; b) p=0.018; c) p=0.003; d) p=0.003; e) p=0.031; f) p=0.016; g) p=0.016.

(-) Indicates that there was no statistically significant difference

Table 3. Weak (absent+mild) or strong (moderate+severe) immunostaining for cytokines IL-1, IL6, TNF alpha and IFN gamma in the tongue, aorta and coronary artery

Immunostaining	Tongue (n=16)		Aorta (n=16)		Coronary (n=16)	
	Weak	Strong	Weak	Strong	Weak	Strong
IL-1	16	0	16	0	16	0
IL-6	16	0	16	0	16	0
TNF alfa	16	0	16	0	16	0
IFN gama	16	0	16	0	16	0
Inflammation*	8	8	16	0	15	1

Fisher exact test: Tongue *versus* aorta artery: p=0.002; Tongue *versus* coronary artery: p= 0.015

(*) Asterisk indicates statistical difference

Figures

Figure 1 Microscopic aspects of the tongue:

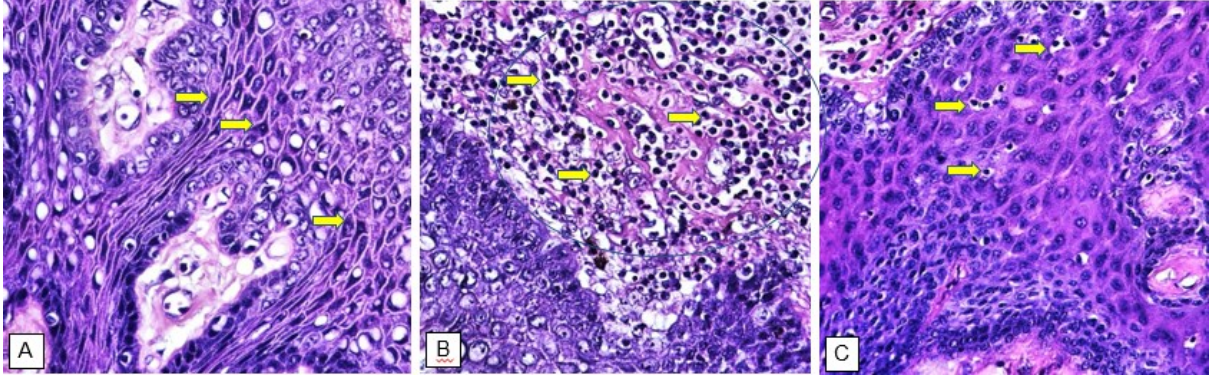


Fig 1 Microscopic aspects of the tongue: A. Clear spaces between the squamous epithelium cells lining the tongue indicating intercellular edema (spongiosis) (yellow arrows), (HE, 400X); B. Intense permeation by lymphocytes and plasma cells underlying the squamous epithelium that lines the tongue (yellow arrows), (HE, 400X); C. Frequent inflammatory cells (lymphocytes and neutrophils) permeating the squamous epithelium lining the tongue (exocytosis) (yellow arrows), (HE, 400X)

Figure 2 Microscopic aspects of the aorta arteries:

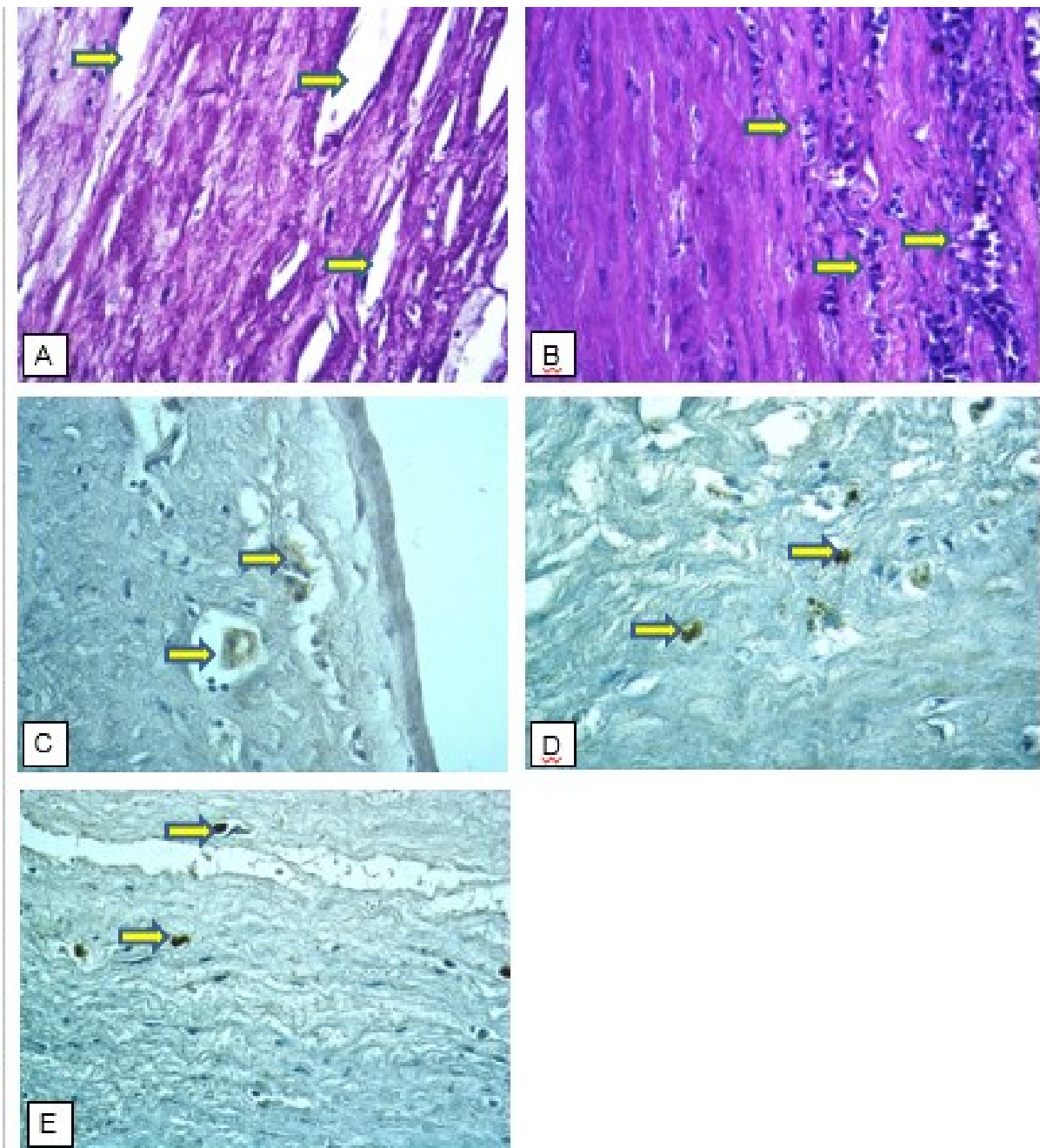


Fig 2 Microscopic aspects of the aorta arteries: **A.** Atherosclerosis plaque in the aorta; voids with sharp edges correspond to cholesterol crystals (yellow arrows) (HE, 400X); **B.** Moderate amount of lymphocytes and rare plasma cells (yellow arrows) in the wall of the aorta, underlying the atherosclerosis plaque (HE, 400X); **C.** Rare brown-stained cells (yellow arrows) near the surface of the aorta, in an area of atherosclerosis plaque (anti-TNF alpha antibody, 400X); **D.** Rare brown-stained cells (yellow arrows) near the surface of the aorta, in an area of atherosclerosis plaque (anti-IL6 antibody, 400X); **E.** Rare brown-stained cells (yellow arrows) near the surface of the aorta, in an area of atherosclerosis plaque (anti-IFN gamma antibody, 400X).

635 **5 CONCLUSÃO**

636

637 Dentro das limitações do presente estudo, como o pequeno número amostral obtido, em
638 função das restrições de coleta e de acesso aos serviços de saúde, impostos pela pandemia de
639 COVID-19, concluímos que a inflamação na submucosa, espongirose e maior imunomarcção
640 por IL-6 na língua estão associadas a maior imunomarcção por IL-1 nas artérias aortas. Além
641 disso, o aumento de IL-6 na língua também está associado ao aumento de IL-6 e TNF alfa nas
642 artérias aortas. Portanto, sabendo que essas citocinas contribuem para o processo de
643 aterosclerose e que os agentes infecciosos são as principais causas de inflamação na língua,
644 sugerimos que a prevenção e o tratamento de infecções linguais podem reduzir o risco de
645 aterosclerose. Assim, essas medidas simples e de baixo custo podem auxiliar na prevenção o
646 processo aterosclerótico, reduzindo as taxas de morbidade e mortalidade associadas a essa
647 doença. No entanto, são necessários mais estudos para corroborar nossos achados.

648 REFERÊNCIAS

649

650 ABREU, L. M. G. *et al.* Doença Periodontal e Condições Sistêmicas: mecanismos de
 651 interação. **Revista de Pesquisa em Saúde: Journal of Health Research**, Maranhão, v. 11, n.
 652 2, p. 52-56, 2010. DOI: <https://doi.org/10.18764/>. Disponível em:
 653 <http://periodicoseletronicos.ufma.br/index.php/revistahuufma/article/view/554>. Acesso em: 12
 654 mar. 2021.

655

656 ARAÚJO, M. V. F. *et al.* End stage renal disease as a modifier of the periodontal
 657 microbiome. **BioMed Central Nephrology**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 1-7, 2015. DOI:
 658 <http://doi.org/10.1186/s12882-015-0081-x>. Disponível em:
 659 <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-015-0081-x#citeas>. Acesso
 660 em: 10 set. 2021.

661

662 AZEVEDO, R. B. *et al.* Histologia da Cavidade Oral. In: ORIÁ, R. B.; BRITO, G. A. C.
 663 (Orgs.). **Sistema Digestório: integração básico-clínica**. São Paulo: Blucher, 2017. p. 215-226.
 664 DOI: <http://doi.org/10.5151/9788580391893-09>. Disponível em:
 665 <https://openaccess.blucher.com.br/article-list/sistema-digestorio-317/list#undefined>.
 666 Acesso em: 10 set. 2021.

667

668 BERGER, P. *et al.* C-reactive protein levels are influenced by common il-1 gene variations.
 669 **Cytokine**, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 171-174, 2002. DOI: <http://doi.org/10.1006/cyto.2001.0974>.
 670 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11991668/>. Acesso em: 10 set. 2022.

671

672 BORGNAKKE, W. S. Does Treatment of Periodontal Disease Influence Systemic
 673 Disease? **Dental Clinics of North America**, [s. l.], v. 59, n. 4, p. 885-917, 2015. DOI:
 674 <http://doi.org/10.1016/j.cden.2015.06.007>. Disponível em:
 675 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0011853215000622>. Acesso em: 16
 676 jan. 2023.

677

678 BUHLIN, K.; GUSTAFSSON, A.; KLINGE, H. B. Oral health and cardiovascular disease in
 679 Sweden. **Journal Of Clinical Periodontology**, [s. l.], v. 29, n. 3, p. 254-259, 2002. DOI:
 680 <http://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2002.290312.x>. Disponível em:
 681 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1600-051x.2002.290312.x>. Acesso em: 16
 682 jan. 2023.

683

684 CARINCI, F. *et al.* Focus on periodontal disease and development of endocarditis. **Journal of**
 685 **Biological Regulators and Homeostatic Agents**, [s. l.], v. 32, n. 2, p. 143-147, 2018.
 686 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29460534/>. Acesso em: 20 set. 2021.

687

688 CASADO, P. L. *et al.* History of Chronic Periodontitis Is a High Risk Indicator for Peri-
 689 Implant Disease. **Brazilian Dental Journal**, Ribeirão Preto, v. 24, n. 2, p. 136-141, 2013.
 690 DOI: <http://doi.org/10.1590/0103-6440201302006>. Disponível em:
 691 <https://www.scielo.br/j/bdj/a/V6fTcqBj4SfLPZzzBvby3yf/?lang=en>. Acesso em: 20 set. 2021.

692

693 CEKICI, A. *et al.* Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal
 694 disease. **Periodontology 2000**, [s. l.], v. 64, n. 1, p. 57-80, 2014. DOI:
 695 <http://doi.org/10.1111/prd.12002>. Disponível em:
 696 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/prd.12002>. Acesso em: 16 jan. 2023.

697

- 698 CHAPPLE, I. L. C.; GENCO, R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the
699 Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. **Journal of**
700 **Periodontology**, [s. l.], v. 84, n. 4, p. 106-112, 2013. DOI:
701 <http://doi.org/10.1902/jop.2013.1340011>. Disponível em:
702 <http://www.joponline.org/doi/abs/10.1902/jop.2013.1340011>. Acesso em: 16 jan. 2023.
703
- 704 CHIANG, C.-P. *et al.* Oral lichen planus – Differential diagnoses, serum autoantibodies,
705 hematinic deficiencies, and management. **Journal Of The Formosan Medical Association**,
706 [s. l.], v. 117, n. 9, p. 756-765, 2018. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.01.021>.
707 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664618300524>.
708 Acesso em: 16 jan. 2023.
709
- 710 CHUKKAPALLI, S. S. *et al.* Sequential Colonization of Periodontal Pathogens in Induction
711 of Periodontal Disease and Atherosclerosis in LDLR null Mice. **Pathogens And Disease**, [s.
712 l.], v. 75, n. 1, p. 1-10, 2017. DOI: <http://doi.org/10.1093/femspd/ftx003>. Disponível em:
713 <https://academic.oup.com/femspd/article/75/1/ftx003/2926029>. Acesso em: 16 jan. 2023.
714
- 715 CORTÉS-VIEYRA, R.; ROSALES, C.; URIBE-QUEROL, E. Neutrophil Functions in
716 Periodontal Homeostasis. **Journal Of Immunology Research**, [s. l.], v. 2016, p. 1-9, 2016.
717 DOI: <http://doi.org/10.1155/2016/1396106>. Disponível em:
718 <https://www.hindawi.com/journals/jir/2016/1396106/>. Acesso em: 16 jan. 2023.
719
- 720 DEWHIRST, F. E. *et al.* The Human Oral Microbiome. **Journal Of Bacteriology**, [s. l.], v.
721 192, n. 19, p. 5002-5017, 2010. DOI: <http://doi.org/10.1128/jb.00542-10>. Disponível em:
722 <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JB.00542-10>. Acesso em: 16 jan. 2023.
723
- 724 ERTUGRUL, A.; BOZOGLAN, A.; TASPINAR, M. The effect of nonsurgical periodontal
725 treatment on serum and gingival crevicular fluid markers in patients with
726 atherosclerosis. **Nigerian Journal Of Clinical Practice**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 361, 2017. DOI:
727 <http://doi.org/10.4103/1119-3077.181369>. Disponível em:
728 [https://www.njcponline.com/article.asp?issn=1119-
729 3077;year=2017;volume=20;issue=3;page=361;epage=368;aulast=Ertugrul](https://www.njcponline.com/article.asp?issn=1119-3077;year=2017;volume=20;issue=3;page=361;epage=368;aulast=Ertugrul). Acesso em: 16
730 jan. 2023.
731
- 732 FENESY, K. E. Periodontal disease: an overview for physicians. **The Mount Sinai Journal**
733 **Of Medicine**, New York, v. 65, n. 5-6, p. 362-369, 1998. Disponível em:
734 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9844364/>. Acesso em: 16 jan. 2023.
735
- 736 GRUDYANOV, A. I. *et al.* The state of brachiocephalic artery endothelium in individuals
737 with inflammatory periodontal disease and different cardiovascular risks. **Stomatologiya**, [s.
738 l.], v. 95, n. 3, p. 23-25, 2016. DOI: <http://doi.org/10.17116/stomat201695323-25>. Disponível
739 em:
740 [https://www.mediasphera.ru/issues/stomatologiya/2016/3/downloads/ru/10039173520160310
741 23](https://www.mediasphera.ru/issues/stomatologiya/2016/3/downloads/ru/1003917352016031023). Acesso em: 16 jan. 2023.
742
- 743 HARTMAN, J.; FRISHMAN, W. H. Inflammation and Atherosclerosis. **Cardiology In**
744 **Review**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 147-151, 2014. DOI:
745 <http://doi.org/10.1097/crd.0000000000000021>. Disponível em:
746 [https://journals.lww.com/cardiologyinreview/Abstract/2014/05000/Inflammation_and_Athero
747 sclerosis__A_Review_of_the.5.aspx](https://journals.lww.com/cardiologyinreview/Abstract/2014/05000/Inflammation_and_Atherosclerosis__A_Review_of_the.5.aspx). Acesso em: 16 jan. 2023.

- 748
749 HINGORANI, A. D. *et al.* Acute Systemic Inflammation Impairs Endothelium-Dependent
750 Dilatation in Humans. **Circulation**, [s. l.], v. 102, n. 9, p. 994-999, 2000. DOI:
751 <http://doi.org/10.1161/01.cir.102.9.994>. Disponível em:
752 <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.CIR.102.9.994>. Acesso em: 18 set. 2021.
753
- 754 ISMAIL, F. B. *et al.* Identification of Subgingival Periodontal Pathogens and Association
755 with the Severity of Periodontitis in Patients with Chronic Kidney Diseases: a cross-sectional
756 study. **Biomed Research International**, [s. l.], v. 2015, p. 1-7, 2015. DOI:
757 <http://doi.org/10.1155/2015/370314>. Disponível em:
758 <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/370314/>. Acesso em: 18 set. 2021.
759
- 760 JOSHIPURA, K.; RITCHIE, C.; DOUGLASS, C. Strength of evidence linking oral
761 conditions and systemic disease. **Compendium of Continuing Education in Dentistry**
762 **Supplement**, [s. l.], v. 30, p. 12-23, 2000. Disponível em:
763 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11908384/>. Acesso em: 17 jan. 2023.
764
- 765 KAZOR, C. E. *et al.* Diversity of Bacterial Populations on the Tongue Dorsa of Patients with
766 Halitosis and Healthy Patients. **Journal Of Clinical Microbiology**, [s. l.], v. 41, n. 2, p. 558-
767 563, 2003. DOI: <http://doi.org/10.1128/jcm.41.2.558-563.2003>. Disponível em:
768 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC149706/>. Acesso em: 20 set. 2021.
769
- 770 KINANE, D. F. Periodontitis Modified by Systemic Factors. **Annals Of Periodontology**, [s.
771 l.], v. 4, n. 1, p. 54-63, 1999. DOI: <http://doi.org/10.1902/annals.1999.4.1.54>. Disponível em:
772 <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1902/annals.1999.4.1.54>. Acesso em: 17 jan.
773 2023.
774
- 775 KURITA-OCHIAI, T. *et al.* Periodontal Disease-Induced Atherosclerosis and Oxidative
776 Stress. **Antioxidants**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 577-590, 2015. DOI:
777 <http://doi.org/10.3390/antiox4030577>. Disponível em:
778 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4665422/>. Acesso em: 20 abr. 2021.
779
- 780 LIBBY, P. *et al.* Cytokines Regulate Vascular Functions Related to Stability of the
781 Atherosclerotic Plaque. **Journal Of Cardiovascular Pharmacology**, [s. l.], v. 25, p. 9-12,
782 1995. DOI: <http://doi.org/10.1097/00005344-199500252-00003>. Disponível em:
783 [https://journals.lww.com/cardiovascularpharm/Abstract/1995/00252/Cytokines_Regulate_Vas
784 cular_Functions_Related_to.3.aspx](https://journals.lww.com/cardiovascularpharm/Abstract/1995/00252/Cytokines_Regulate_Vascular_Functions_Related_to.3.aspx). Acesso em: 17 jan. 2023.
785
- 786 LOCKHART, P. B. *et al.* Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related
787 bacteremia. **The Journal of The American Dental Association**, [s. l.], v. 140, n. 10, p. 1238-
788 1244, 2009. DOI: <http://doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0046>. Disponível em:
789 [https://jada.ada.org/article/S0002-8177\(14\)64560-8/fulltext](https://jada.ada.org/article/S0002-8177(14)64560-8/fulltext). Acesso em: 20 abr. 2021.
790
- 791 MALTA, D. C. *et al.* Doenças crônicas não transmissíveis e mudanças nos estilos de vida
792 durante a pandemia de COVID-19 no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, Rio de
793 Janeiro, v. 24, 2021. DOI: <http://doi.org/10.1590/1980-549720210009>. Disponível em:
794 <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/rhTGSqRDBs94Wh8CmjggYTb/>. Acesso em: 19 set. 2021.
795
- 796 MOLLAOGLU, N. Oral lichen planus: a review. **British Journal of Oral and Maxillofacial**
797 **Surgery**, [s. l.], v. 38, n. 4, p. 370-377, 2000. DOI: <http://doi.org/10.1054/bjom.2000.0335>.

- 798 Disponível em: [https://www.bjoms.com/article/S0266-4356\(00\)90335-8/pdf](https://www.bjoms.com/article/S0266-4356(00)90335-8/pdf). Acesso em: 17
799 jan. 2023.
- 800
- 801 NAKAMURA, S. *et al.* The Candida species that are important for the development of
802 atrophic glossitis in xerostomia patients. **BioMedCentral Oral Health**, [s. l.], v. 17, n. 1, p.
803 153-160, 2017. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12903-017-0449-3>. Disponível em:
804 <https://bmcoralhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12903-017-0449-3>. Acesso em: 26
805 abr. 2021.
- 806
- 807 OLIVEIRA, G. M. M. *et al.* Brazilian Society of Cardiology - The Women's
808 Letter. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 112, n. 6, p. 713-714, 2019. DOI:
809 <http://doi.org/10.5935/abc.20190111>. Disponível em:
810 <https://www.scielo.br/j/abc/a/xNhJLCCtjvmMZhg3kXxtn4j/?format=pdf&lang=en>. Acesso
811 em: 12 set. 2022.
- 812
- 813 OLIVEIRA, G. M. M. *et al.* Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. **Arquivos Brasileiros**
814 **de Cardiologia**, São Paulo, v. 118, n. 1, p. 115-373, 2022. DOI:
815 <http://doi.org/10.36660/abc.20211012>. Disponível em:
816 <https://abccardiol.org/article/estatistica-cardiovascular-brasil-2021/>. Acesso em: 12 set. 2022.
- 817
- 818 OLIVEIRA, G. M. M.; WENGER, N. K. Considerações Especiais na Prevenção de Doenças
819 Cardiovasculares nas Mulheres. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 118, n.
820 2, p. 374-377, 2022. DOI: <http://doi.org/10.36660/abc.20220028>. Disponível em:
821 <https://www.scielo.br/j/abc/a/44tJZNkXmZMwcYcQDTRSQ7n/?lang=en>. Acesso em: 12 set.
822 2022.
- 823
- 824 PAPANOU, P. N.; LINDHE, J. Epidemiologia da Doença Periodontal. *In*: LINDHE, J.;
825 KARRING, T.; LANG, N. P. (Orgs.). **Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia**
826 **Oral**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 49-73.
- 827
- 828 RAMOS, A. M. *et al.* Marcadores inflamatórios da doença cardiovascular em
829 idosos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 92, n. 3, p. 233-240, 2009. DOI:
830 <http://doi.org/10.1590/s0066-782x2009000300012>. Disponível em:
831 <https://www.scielo.br/j/abc/a/wkBCFPpdzyhG6zxDwRxfhkc/?lang=en>. Acesso em: 21 set.
832 2021.
- 833
- 834 RESEARCH, SCIENCE AND THERAPY COMMITTEE. AMERICAN ACADEMY OF
835 PERIODONTOLOGY. Position Paper: Diagnosis of Periodontal Diseases. Diagnosis of
836 Periodontal Diseases. **Journal Of Periodontology**, [s. l.], v. 74, n. 8, p. 1237-1247, 2003.
837 DOI: <http://doi.org/10.1902/jop.2003.74.8.1237>. Disponível em:
838 <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1902/jop.2003.74.8.1237>. Acesso em: 21 set.
839 2021.
- 840
- 841 RICARDO, A. C. *et al.* Periodontal disease, chronic kidney disease and mortality: results
842 from the third national health and nutrition examination survey. **BioMed Central**
843 **Nephrology**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 1-21, 2015. DOI: [http://doi.org/10.1186/s12882-015-0101-](http://doi.org/10.1186/s12882-015-0101-x)
844 [x](http://doi.org/10.1186/s12882-015-0101-x). Disponível em: [https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-015-0101-](https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-015-0101-x)
845 [x](https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-015-0101-x). Acesso em: 13 abr. 2021.
- 846

- 847 ROTH, G. A. *et al.* Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–
848 2019. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [s. l.], v. 76, n. 25, p. 2982-3021,
849 2020. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>. Disponível em:
850 <https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jacc.2020.11.010>. Acesso em: 12 mar. 2022. Errata
851 em: **Journal Of The American College Of Cardiology**, [s. l.], v. 77, n. 15, p. 1958-1959,
852 abr. 2021.
853
- 854 SCANNAPIECO, F. A.; CANTOS, A. Oral inflammation and infection, and chronic medical
855 diseases: implications for the elderly. **Periodontology** 2000, [s. l.], v. 72, n. 1, p. 153-175,
856 2016. DOI: <http://doi.org/10.1111/prd.12129>. Disponível em:
857 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/prd.12129>. Acesso em: 17 jan. 2023.
858
- 859 SEREFLICAN, M. *et al.* Subclinical atherosclerosis in patients with recurrent aphthous
860 stomatitis. **Oral Diseases**, [s. l.], v. 22, n. 6, p. 573-577, 2016. DOI:
861 <http://doi.org/10.1111/odi.12497>. Disponível em:
862 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/odi.12497>. Acesso em: 17 jan. 2023.
863
- 864 SIDDESHAPPA, S. T. *et al.* Evaluation of various hematological parameters in patients with
865 periodontitis after nonsurgical therapy at different intervals. **Journal of Indian Society of**
866 **Periodontology**, [s. l.], v. 20, p. 180-183, 2016. DOI: [https://doi.org/10.4103/0972-](https://doi.org/10.4103/0972-124x.175172)
867 [124x.175172](https://doi.org/10.4103/0972-124x.175172). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27143831/>. Acesso em: 17
868 jan. 2023.
869
- 870 SPOLIDORIO, D. M.; ZUANON, A. C. C.; ZUANO, J. A. Biofilme dentário. **Revista**
871 **Paulista de Odontologia**, São Paulo, v. 25, n. 5, p. 27-29, 2003. Disponível em:
872 <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-872611>. Acesso em: 17 jan. 2023.
873
- 874 TONETTI, Maurizio S. *et al.* Treatment of Periodontitis and Endothelial Function. **New**
875 **England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 356, n. 9, p. 911-920, 2007. DOI:
876 <http://doi.org/10.1056/nejmoa063186>. Disponível em:
877 <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa063186>. Acesso em: 20 mar. 2022.
878
- 879 TSIMIKAS, S. *et al.* Pro-Inflammatory Interleukin-1 Genotypes Potentiate the Risk of
880 Coronary Artery Disease and Cardiovascular Events Mediated by Oxidized Phospholipids and
881 Lipoprotein(a). **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 63, n. 17, p. 1724-
882 1734, 2014. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.12.030>. Disponível em:
883 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109714003325>. Acesso em: 24 abr.
884 2022.
885
- 886 VELOSA-PORRAS, J. *et al.* Association between periodontal disease and endothelial
887 dysfunction in smoking patients. **Acta Oodontologica Latinoamericana**, Buenos Aires, v.
888 29, n. 1, p. 29-35, 2016. Disponível em:
889 <http://www.scielo.org.ar/pdf/aol/v29n1/v29n1a05.pdf>. Acesso em: 12 mar. 2022.
890
- 891 VELSKO, I. M. *et al.* Periodontal Pathogens Invade Gingiva and Aortic Adventitia and Elicit
892 Inflammasome Activation in $\alpha\beta6$ Integrin-Deficient Mice. **Infection And Immunity**, [s. l.],
893 v. 83, n. 12, p. 4582-4593, 2015. DOI: <http://doi.org/10.1128/iai.01077-15>. Disponível em:
894 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4645375/>. Acesso em: 10 set. 2021.
895

- 896 WAHID, A. *et al.* Bidirectional Relationship between Chronic Kidney Disease & Periodontal
897 Disease: a review. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. 211-215,
898 2013. DOI: <http://doi.org/10.12669/pjms.291.2926>. Disponível em:
899 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3809193/>. Acesso em: 10 set. 2021.
900
- 901 WYTRYKOWSKA, A.; PROSBA-MACKIEWICZ, M.; NYKA, W. M. IL-1 β , TNF- α , and
902 IL-6 levels in gingival fluid and serum of patients with ischemic stroke. **Journal Of Oral**
903 **Science**, [s. l.], v. 58, n. 4, p. 509-513, 2016. DOI: <http://doi.org/10.2334/josnusd.16-0278>.
904 Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/josnusd/58/4/58_16-0278/_article. Acesso
905 em: 21 set. 2021.

ANEXO 1 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO

General Dentistry

GENERAL DENTISTRY

PEER-REVIEWED JOURNAL OF THE ACADEMY OF GENERAL DENTISTRY

Comparison between histological and immunohistochemical aspects of inflammation in the tongue with inflammation of aorta and coronary arteries: autopsy study

Journal:	<i>General Dentistry</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Other
Specialties and Areas of Interest:	024 Immunology < 010 Basic Science, 012 Anatomy < 010 Basic Science

SCHOLARONE™
Manuscripts

ANEXO 2 – COMPROVANTE DE ACEITE DO ARTIGO PELA REVISTA

21-Nov-2022

Thank you for the submission of your manuscript, "Comparison between histological and immunohistochemical aspects of inflammation in the tongue with inflammation of aorta and coronary arteries: autopsy study," to General Dentistry. It has been evaluated by the reviewers and we are pleased to inform you that it has been accepted for publication in General Dentistry.

Our editorial staff will contact you once we have assigned a publication date to begin the editorial process. You will be given the opportunity to review the edited manuscript before it goes to print. If you are unable to return your review by the date requested, we will re-assign the manuscript to a future issue, although not necessarily the subsequent issue. To this end, it is essential to keep the AGD informed of any change of address and/or telephone in addition to plans to be out of the country for an extended period.

Although your manuscript has been accepted for publication in General Dentistry, the Editor reserves the right to not publish accepted manuscripts. Should this happen, you will be notified of that decision.

Thank you again for your contribution to General Dentistry. Your article will help us to maintain the journal's commitment to providing general dentists with the knowledge needed to provide the best possible patient care.

Sincerely,

Timothy Kosinski, DDS, MAGD
Editor

ANEXO 3 – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA

UNIVERSIDADE DE UBERABA -
UNIUBE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Relação entre a Doença Periodontal e Doença Cardiovascular e Renal: aspectos histopatológicos.

Pesquisador: Sônia Aparecida de Lima Peres

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 56173216.6.0000.5145

Instituição Proponente: Sociedade Educacional Uberabense

Patrocinador Principal: Sociedade Educacional Uberabense

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.796.050

Apresentação do Projeto:

A Doença Periodontal é uma das doenças infecciosas mais comuns que aflije os seres humanos. Processos comuns, como gengivites e abscessos, começaram a ser apontados como causas principais para processos infecciosos sistêmicos, como a doença renal e a doença cardiovascular. Infecções periodontais foram fatores fortemente associados ao desenvolvimento de aterosclerose subclínica e ao desenvolvimento e agravamento de doenças renais crônicas. Entretanto, os mecanismos pelos quais este fator age no desenvolvimento da progressão deste desfecho, ainda não estão esclarecidos. As doenças cardiovasculares, juntamente às doenças renais, e as infecções periodontais são fenômenos complexos. Novos estudos devem apontar na direção de acompanhar o efeito da terapia periodontal na progressão de tais doenças, sempre levando em conta essa associação. O objetivo deste projeto é comparar a intensidade de processos patológicos gerais, a densidade de mastócitos imunomarcados por anti-quimase e anti-triptase, a porcentagem de colágeno e a densidade de células imunomarcadas por anti-Galectina 3, entre o periodonto e outros órgãos como rim, coração, aorta abdominal, carótidas e coronárias. Para alcançar esses objetivos, serão incluídas autópsias de indivíduos acima de 18 anos de idade. Será realizado levantamento dos laudos de autópsia e, após a coleta dos fragmentos, serão confeccionadas lâminas histológicas destinadas à análise histopatológica e imuno-histoquímica. Serão utilizadas

Endereço: Av. Nereu Sabino, 1801
Bairro: Universitário CEP: 38.055-500
UF: MG Município: UBERABA
Telefone: (34)3319-8811 Fax: (34)3314-8910 E-mail: cep@uniube.br

Continuação do Parecer: 1.796.056

colorações por H.E. para avaliação de processos patológicos gerais, e por Picrosirius para avaliação do colágeno. Será realizado processamento imuno-histoquímico para anti-CD31, anti-galectina 3, anti-quitase e anti-triptase. Após análises, os resultados serão tabulados em planilha do Excel para análise estatística. Para comparação entre os dois grupos de variáveis com distribuição normal será utilizado o teste t Student. A comparação entre os dois grupos com distribuição não-normal será realizada através do teste Mann Whitney. Para variáveis qualitativas (masculino/feminino; caucasiano/não caucasiano) será utilizado o teste exato de Fisher. Para as correlações será utilizado o software BioEstat 5.0 (Sociedade Civil Maminauá, CNPq, Brasil) e realizados os testes Pearson e Spearman, para distribuições normal e não-normal respectivamente.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Comparar a intensidade de processos patológicos gerais, a porcentagem de colágeno e a densidade de células imunomarcadas por anti-Galectina 3, anti-quitase, anti-triptase, anti_IL17, anti-MMP9 e anti-MMP1 em rim, coração, coronárias, carótidas, periodonto e aorta abdominal, entre os grupos com Doença periodontal (GP) e sem Doença periodontal (BP).

Objetivo Secundário:

Associar os achados histopatológicos com os dados clínicos descritos nos prontuários.


Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os benefícios superam os riscos. Como os pesquisadores irão utilizar fragmentos de tecido humano autopsiados, o risco fica limitado à perda da confidencialidade dos dados. Contudo, os pesquisadores se propuseram a substituir o nome dos sujeitos por letras e números. Os resultados do presente podem contribuir para ressaltar a importância da prevenção de doenças periodontais em virtude da sua associação com doenças renais e cardiovasculares.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é pertinente e tem valor científico. O projeto está escrito com clareza e objetivo, o que permite compreender todas as etapas da pesquisa. Na avaliação anterior, foi solicitado que o pesquisador providenciasse o termo de autorização para a utilização do acervo de peças

Endereço: Av. Nereu Sabino, 1601
 Bairro: Universitário CEP: 38.055-500
 UF: MG Município: UBERABA
 Telefone: (34)3319-8811 Fax: (34)3314-8210 E-mail: cnp@uniube.br

UNIVERSIDADE DE UBERABA - 
UNIUBE

Continuação do Parecer: 1.796.059

anatômicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro- UFTM, assinado pelo diretor da Instituição. A pesquisadora atendeu a solicitação e, desta forma, não existem mais pendências.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes termos obrigatórios:

- Projeto de pesquisa
- Folha de rosto
- Termo de autorização - UFTM

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de inadequações:

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em 27/10/2016 a plenária votou de acordo com o relator, pela aprovação da proposta. O CEP-UNIUBE lembra o proponente de seu compromisso com aquilo que estabelece a Resolução 466/2012, especialmente no que tange a entrega do relatório ao final do projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_708536.pdf	06/10/2016 18:23:30		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	consentimento.pdf	27/09/2016 11:26:14	Santia Aparecida de Lima Pereira	Aceito
Folha de Rosto	scan3.pdf	16/05/2016 17:00:58	Santia Aparecida de Lima Pereira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Formulario.docx	15/05/2016 17:37:19	Santia Aparecida de Lima Pereira	Aceito


Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Nereu Sabino, 1801
Bairro: Universitário CEP: 38.055-500
UF: MG Município: UBERABA
Telefone: (34)3319-8811 Fax: (34)3314-8910 E-mail: cep@uniuba.br

UNIVERSIDADE DE UBERABA - 
UNIUBE

Continuação do Parecer: 1.796.056

UBERABA, 27 de Outubro de 2016

Assinado por:
Geraldo Thedel Junior
(Coordenador)

Endereço: Av. Nere Sabino, 1801
Bairro: Universitário CEP: 38.055-500
UF: MG Município: UBERABA
Telefone: (34)3314-8811 Fax: (34)3314-8910 E-mail: cap@uniube.br

ANEXO 4 – CERTIFICADOS DE APRESENTAÇÃO DE TRABALHO EM EVENTOS





77º CONGRESSO BRASILEIRO
DE CARDIOLOGIA
together with
WORLD CONGRESS OF CARDIOLOGY
Rio de Janeiro - Brazil



SBC SOCIEDADE
BRASILEIRA DE
CARDIOLOGIA



WORLD
HEART
FEDERATION

CERTIFICATE

We certify that the abstract

TONGUE INFLAMMATION IS ASSOCIATED WITH HIGHER INTENSITY OF IMMUNOSTAINING FOR IL-1 IN AORTIC ARTERIES: AUTOPSY STUDY

of the authors BRUNO HENRIQUE DOS REIS SOUZA OLIVEIRA; KÁTIA MARIA DUARTE ONO; THIAGO LIMA PEREIRA; RENATA MARGARIDA ETCHEBEHERE; RODRIGO CÉSAR ROSA; SANÍVIA APARECIDA DE LIMA PEREIRA, has been approved in the E-Poster Scientific Initiation - Non-case Report, for the "77th Brazilian Congress of Cardiology and 2022 World Congress of Cardiology", held from October 13th to 15th, 2022, in Rio de Janeiro/Brazil, at the Riocentro Convention Center.

Rio de Janeiro, October 15th, 2022.

To validate it, access <http://www.ccmcongresses.com.br/validacao/?cod=54753587>


JOÃO FERNANDO M. FERREIRA
President of the Board of Directors
Brazilian Society of Cardiology


FAUSTO PINTO
President, World Heart Federation
WHF (2021-2022)


ANDRÉ ARAUJO BRANDÃO
President of the 77th Brazilian Congress of
Cardiology/2022 World Congress of Cardiology


PAULO CARAMORI
Chair, Scientific Committee
Brazilian Society of Cardiology



CERTIFICADO

A Universidade de Uberaba confere o presente Certificado a

BEATRIZ JUNQUEIRA MATTAR

pela apresentação do trabalho **COMPARAÇÃO ENTRE OS ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA MUCOSA ORAL E NA ATROSCLEROSE CORONARIANA: ESTUDO EM HUMANOS AUTOPSIADOS**, de autoria de MATTAR, BEATRIZ JUNQUEIRA; ETCHEBERRERE, RENATA MARGARIDA; OLIVEIRA, BRUNO HENRIQUE DOS REIS SOUZA; ONO, KHÁTIA MARIA DUARTE; PEREIRA, THIAGO LIMA; ROSA, RODRIGO CÉSAR; PEREIRA, SANÍVIA APARECIDA DE LIMA, na categoria **APRESENTAÇÃO ORAL - GRADUAÇÃO**, no **XXIII SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA - SEMIC**, da **Universidade de Uberaba**, realizado nos dias 09 e 10 de novembro de 2022.



Geraldo Thedei Júnior
Coordenador do PIBIC/PIBITI



André Luís Teixeira Fernandes
Pró-Reitor de Pesquisa, Pós-Graduação e Extensão

EMITIDO POR:



Pró-Reitoria de Pesquisa,
Pós Graduação e Extensão
PROPEPE

EVENTO PROMOVIDO PELA UNIUBE

Certificado emitido às do dia (hora e data de Brasília)
Código de controle: ...

A aceitação deste certificado está condicionada à verificação de sua autenticidade na Internet, no endereço: <http://www.uniube.br/certificados/autenticacao>
Certificado emitido gratuitamente.

ATENÇÃO: qualquer rasura ou emenda invalidará este documento.