



Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Mestrado Profissional em Cuidado Primário em Saúde



Luciara Leão Viana Fonseca

**Caracterização Epidemiológica, clínica, imunohistoquímica do
Aumento Gengival induzido por medicamentos em usuários
do Sistema Único de Saúde em Diamantina – Minas Gerais**

**Montes Claros – Minas Gerais
2008**



Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Mestrado Profissional em Cuidado Primário em Saúde



Luciara Leão Viana Fonseca

**Caracterização Epidemiológica, clínica, imunohistoquímica do
Aumento Gengival induzido por medicamentos em usuários
do Sistema Único de Saúde em Diamantina – Minas Gerais**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, PPGCS, da Universidade Estadual de Montes Claros/Unimontes, como parte das exigências para a obtenção do Título de Mestre em Cuidado Primário em Saúde.

Orientador

Prof. Dr. Paulo Rogério Ferreti Bonan

Montes Claros – Minas Gerais
2008

ALUNA: LUCIARA LEÃO VIANA FONSECA

TITULO DO PROJETO: CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA, IMUNOHISTOQUÍMICA DO AUMENTO GENGIVAL INDUZIDO POR MEDICAMENTOS EM USUÁRIOS DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE EM DIAMANTINA – MINAS GERAIS

BANCA (TITULARES)

ASSINATURAS

PROF. DR. Paulo Rogério Ferreti Bonan -ORIENTADOR /PRESIDENTE

PROF. DR. Patrícia Furtado Gonçalves – UFVJM

PROF. DR. Hercílio Martelli Júnior - UNIMONTES

BANCA (SUPLENTE)

ASSINATURAS

PROF. DR. João Felício Rodrigues Neto - UNIMONTES

PROF. DR.– Flaviana Dornela Verli - UFVJM

APROVADA

REPROVADA

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às pessoas que representam o início e a continuidade de minha vida, meus pais e meus filhos...

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais José e Lucíola, pelo amor e apoio incondicionais;

Ao meu marido Luiz Humberto e meus filhos Maria Luíza, Tereza e Luiz Humberto, pelo amor e pela aceitação, embora nem sempre compreendida, de minha ausência;

Às minhas novas amigas Simone, Adriane e especialmente à Lúcia, pelo carinho, confiança e receptividade com que me acolheram e que me dedicaram, tornando mais agradável este percurso;

Aos colegas do Departamento de Odontologia da UFVJM, pelo incentivo e colaboração;

Às colegas de trabalho, Dra Patrícia Furtado Gonçalves e Dra Flaviana Dornela Verli, pela atenção, estímulo e colaboração durante a realização deste trabalho;

Ao professor Dr. Paulo Rogério Ferreti Bonan, orientador deste trabalho, pelo interesse, dedicação e amizade com que sempre se dispôs a me orientar.

Aos parceiros e colaboradores diretamente envolvidos neste trabalho, Sibeles, Fillipe, Mayara, Mirele e Tarissa, pela dedicação e interesse com que “abraçaram” esta pesquisa;

Às secretárias do PPGCS Do Carmo e Kátia pela competência e disponibilidade que sempre manifestaram quando solicitadas;

Aos coordenadores e professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), pela oportunidade de conhecê-los e ao seu trabalho, pela competência e qualificação demonstradas;

À Prof^a Marise Fagundes, pela solicitude e apoio técnico dispensado;

À Reitoria da Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES, pela estrutura disponibilizada e alta qualidade dos cursos oferecidos.

Enfim, a todos que de alguma forma contribuíram à realização deste trabalho.

LISTA DE ABREVIÇÕES E SIGLAS

AGM – Aumento Gengival Medicamentoso

α -sma – Deriva do inglês “Smooth muscle isoform of alpha-actin”, isoforma de alfa actina de músculo liso

bcl-2 - Deriva do inglês, "B-cell lymphoma 2", "linfoma de células B 2",

CDK - Quinases ciclina-dependentes

CsA – Ciclosporina A

EGF - Fator de crescimento epidérmico

FGFb - Fator de crescimento de fibroblastos - básico

FGI – Fibromatose Gengival idiopática

IL-1 α - Interleucina 1- alfa

IL-6 - Interleucina 6

IL-8 - Interleucina 8

MMP - Metaloproteinases da matriz

OHIP – Perfil do Impacto da Saúde Bucal

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCNA - Deriva do inglês “Proliferating cell nuclear antigen”, antígeno nuclear de proliferação celular

QV – Qualidade de vida

STGI – Sistema Terapêutico de Liberação Gastrointestinal

SUS – Sistema Único de Saúde

TGF β - Fator de crescimento transformante beta

TIMP - inibidores teciduais de metaloproteinases da matriz

TNF α - Fator de Necrose Tumoral alfa

Resumo

Aumentos gengivais associados ao uso de nifedipina e fenitoína são co-morbidades associadas ao uso contínuo desses fármacos. A etiopatogenia dessa condição ainda é pouco compreendida. Este estudo objetivou: (1) compreender aspectos epidemiológicos e clínicos dos aumentos gengivais medicamentosos, (2) avaliar o impacto desta condição na qualidade de vida (QV) de usuários do Sistema Único de Saúde do município de Diamantina, Minas Gerais, que faziam uso continuado destes medicamentos e (3) comparar o aumento gengival induzido por medicamentos (AGM) e a fibromatose gengival idiopática (FGI) quanto à imunomarcagem para miofibroblastos, PCNA e histomorfometria em amostras teciduais. Foram aplicados 152 questionários em indivíduos usuários edêntulos e não-edêntulos abrangendo aspectos gerais, condição médica e odontológica e informações relacionadas ao uso de medicamentos. Avaliações clínicas, incluindo a mensuração do aumento gengival, foram feitas por um avaliador calibrado pelo método do teste-reteste. O impacto da Saúde Bucal na qualidade de vida (QV) foi avaliado através do questionário OHIP-14. Todos os pacientes que apresentaram aumento gengival significativo foram submetidos à remoção cirúrgica do mesmo. Os resultados demonstraram que 43% dos pacientes avaliados tinham aumento gengival. Não foi encontrada associação significativa entre o aumento gengival detectado e características demográficas, medicamentosas ou periodontais na população examinada. Houve correlação significativa entre o impacto sobre a qualidade de vida medido pelo OHIP e as variáveis idade, profissão, presença de dentes e de aumento gengival nos indivíduos avaliados. Quanto à análise imunohistoquímica, houve expressão negativa para miofibroblastos (α -sma) nas amostras teciduais oriundas

dos AGM e FGI. Não houve diferença significativa entre a imunomarcção para PCNA e para vasos marcados através dos pericitos (α -sma) entre o AGM e FGI. Todavia, a espessura epitelial se encontrou mais evidente no AGM. A alta ocorrência do aumento gengival entre usuários de nifedipina e fenitoína e o seu impacto na QV enfatiza a importância do desenvolvimento de estratégias para avaliação e controle da Saúde Bucal desses pacientes.

Palavras-Chave: Fenitoína, Nifedipina, Aumento gengival, Qualidade de vida, OHIP-14, SUS.

Abstract

Gingival overgrowth associated with phenytoin and nifedipine are co-morbidities associated with chronic use of these drugs. This study aimed: (1) to comprehend the epidemiological and clinic features of gingival overgrowth induced by these drugs (GOID), (2) to evaluate the presence and impact of the gingival overgrowth in the quality of life in people assisted by the Unique System of Health who made use of these drugs and (3) to compare the GOID and Idiopathic Gingival Fibromatosis (IGF) according with PCNA, α -SMA immunolabeling and epithelium thickness. 152 questionnaires were applied to individuals enclosing general aspects, medical and dental condition and information related to the medicine use. Clinical evaluations, including the analysis of the gingival overgrowth was made by an appraiser calibrated for the test-retest method. The impact of the oral health in the quality of life was evaluated through the OHIP-14 questionnaire. The results showed that 43% of examined individuals had gingival overgrowth. There was not found statistical association among gingival overgrowth and demographic, pharmacological and periodontal conditions in the evaluated population. It was also demonstrated a significant association between the quality of life with the age and profession of the evaluated individuals, as well as with the tooth presence and the gingival overgrowth ($p < 0.05$). In the immunohistochemical analysis, in all groups, the fibroblasts were negative to α -SMA labeling. PCNA epithelial cells were slightly more common in the IGF group but there were not statistical different comparing with other groups. Comparing the vessels counts with α -SMA positive pericyte or smooth muscular cells, there was not statistical differences among the groups. When the epithelium thickness analysis was performed, the GOID group presented the higher mean

comparing with other two groups with evident statistical differences. The high occurrence of gingival overgrowth induced by nifedipine and phenytoin and the impact of this alteration in the quality of life emphasized the importance of the development of strategies for evaluation and control of the oral health of these patients.

Key-Words: Nifedipine, Phenytoin, Unique System of Health, Gingival Overgrowth, OHIP-14.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	12
1.1 Aumento Gengival Medicamentoso.....	13
1.2 Aumento Gengival induzido por nifedipina.....	16
1.3 Aumento Gengival induzido por fenitoína.....	24
1.4 Associação medicamentosa.....	30
1.5 Saúde bucal, aumento gengival e qualidade de vida	31
2. Proposição	35
2.1 Objetivo Geral.....	35
2.2 Objetivos Específicos.....	35
3. Metodologia.....	36
4. Resultados.....	37
4.1 Artigo Científico 1.....	37
4.2 Artigo Científico 2.....	55
4.3 Artigo Científico 3	68
5. Conclusões.....	89
6. Referências.....	90
7. Apêndice.....	100
7.1 Formulário de entrevista.....	100
8. Anexos	102
8.1. OHIP -14	102
8.2. Índice Periodontal Comunitário (CPI)	104
8.3. Índice de Placa	106
8.4. Termo de Consentimento livre e esclarecido	107

1 - Introdução

O aumento gengival é uma condição patológica que se caracteriza clinicamente por um aumento volumétrico do tecido gengival que, quando afeta um indivíduo, pode resultar em transtornos estéticos e/ou funcionais.

Sua descrição na literatura se baseia nos fatores etiológicos envolvidos, bem como nas características histopatológicas e clínicas que manifesta, podendo ser classificado em iatrogênico, inflamatório, neoplásico, idiopático, hereditário ou medicamentoso.¹

O termo “gengivite” é usado normalmente para referir-se a um processo inflamatório limitado aos tecidos moles que circundam os dentes, sem que haja nesse processo, a destruição da crista alveolar subjacente, ligamento periodontal ou cemento. A maioria dos casos de gengivite ocorre por falta de higiene bucal adequada, o que leva ao acúmulo de biofilme dental e cálculo, principais agentes irritantes locais envolvidos na etiologia da gengivite.² A gengivite, frequentemente, resulta em um aumento gengival inflamatório.

Diferente da gengivite quanto à etiologia, características clínicas e histopatológicas, o aumento gengival não inflamatório é um termo clinicamente usado para identificar um crescimento volumétrico da gengiva decorrente do acúmulo de componentes fibrosos no tecido conjuntivo³. Dentre os fatores relacionados à sua etiologia, está o uso continuado de alguns medicamentos como a nifedipina, usada no controle da hipertensão arterial, o anticonvulsivante fenitoína e a droga imunossupressora ciclosporina.^{2,4,5}

1.1 Aumento Gengival Medicamentoso – AGM

O AGM é um efeito indesejado bem documentado, associado ao uso contínuo de alguns medicamentos, como a fenitoína, ciclosporina, e os bloqueadores dos canais de cálcio. É caracterizado pelo acúmulo, na matriz extracelular do tecido conjuntivo, particularmente de componentes colagenosos, podendo apresentar vários graus de inflamação.^{6,7}

Muitos termos têm sido utilizados para descrever o fenômeno do AGM, como as expressões “hiperplasia gengival” (aumento anormal no número de células de um órgão ou tecido, o qual cresce em volume) e “hipertrofia gengival” (crescimento de um órgão ou parte dele por um aumento no tamanho de seus constituintes celulares). “Aumento Gengival” por enquanto, é o termo genérico que melhor descreve esta condição, pela falta de conhecimento sobre sua patogênese.⁸

Embora os mecanismos do AGM não tenham sido completamente elucidados, os estudos recentes sugerem que esta alteração parece ser induzida pelo rompimento da homeostase da síntese e da degradação do colágeno no tecido conjuntivo gengival, predominantemente com a inibição da fagocitose do colágeno.⁶

Uma propriedade comum entre as três classes de drogas mais relacionadas ao AGM é que elas afetam diretamente o metabolismo de cálcio.⁹ Desde que a produção celular de colagenase é modulada pelo influxo de cálcio, talvez fibroblastos originados de pacientes tratados com estes medicamentos possam produzir uma forma inativa de colagenase, sendo responsáveis pelo aumento da matriz extracelular.¹⁰ Os efeitos colagenolíticos das células inflamatórias e a síntese da colagenase são eventos cálcio-dependentes. Estes agentes podem reduzir os níveis do cálcio nos fibroblastos gengivais e células T, deste modo interferindo com a proliferação das células T e síntese de colágeno por fibroblastos gengivais.⁹

Os fatores que influenciam o AGM incluem a idade, predisposição genética, variáveis farmacocinéticas, mudanças induzidas pelo biofilme dental e ativação inflamatória e imunológica de fatores do crescimento. Destes, os fatores genéticos que causam a heterogenicidade do fibroblasto, a inflamação gengival, e as variáveis farmacocinéticas parecem ser significativas na expressão do aumento gengival. Uma compreensão mais completa da patogênese deste efeito não desejado elucidaria os mecanismos apropriados para seu controle.⁷

O AGM costuma ser mais evidente após três a seis meses de uso dos medicamentos. De forma geral, não há predileção por etnias, gêneros e faixas etárias, entretanto, parece haver uma predileção pelo sexo masculino no aumento induzido por bloqueadores de canais de cálcio e por pacientes jovens naquele induzido pela fenitoína.¹¹

Existe uma correlação significativa entre a incidência e/ou a gravidade do AGM, a quantidade de biofilme dental e acúmulo de cálculo.¹⁰

As características clínicas e histopatológicas não diferem muito entre o AGM induzido pelas três classes de medicamentos, o qual é caracterizado por um acúmulo expressivo de proteínas na matriz extracelular, camada epitelial paraqueratinizada e prolongamentos epiteliais no tecido conjuntivo subjacente.¹⁰

Os principais medicamentos atualmente associados ao AGM encontram-se listados na tabela 1.

	Agente	Nome comercial
Anticonvulsivantes		
Hidantoínas	Ethotoina	Paganone® ¹
	Mefenitoína	Mesatoína® ²
	Fenitoina	Dilantina® ³
Succinamida	Etosuximida	Zerotina® ³
	Metsuximida	Celontina® ³
	Fensuximida	não relatado
Ácido Valpróico	Ácido valpróico	Depakene® ¹
Imunossuppressores	Ciclosporina A	Sandimum® ² Neoral® ²
	Bloqueadores do canal de cálcio	
Diidropiridina Derivados	Amilodipina	Lotrel® ⁴
		Norvasc® ⁵
		Plendil®
		Cardene® ^{7,8}
		Adalat® ⁹
	Nimodipina Nisoldipina Nitrendipina	Procardia® ⁵
		Outros
		Nimotop® ⁹
		Sular® ¹⁰
		não relatado
Benzotiazepina Derivados	Diltiazem	Cardizem® ¹¹
		Dilacor Xr® ¹²
		Tiazac® ¹³
		Outros
Fenilalquilaminas	Verapamil HCl	Calan® ¹⁴
		Isoptin® ¹⁵
		Verelan® ¹⁶
		Covera HS® ¹⁴
		Outros

¹Abbott Laboratories, North Chicago, IL; ²Sandoz Pharmaceuticals Corp., Hanover, NH; ³Parke-Davis, Morris Plains, NJ; ⁴CIBA Geneva Pharmaceuticals, Summit, NJ; ⁵Pfizer, New York, NY; ⁶Astra Merck, Wayne, PA; ⁷Roch Laboratories, Nutley, NJ; ⁸Wyeth-Ayerst Laboratories, Philadelphia, PA; ⁹Bayer Corporation, Pharmaceutical Division, West Haven, CT; ¹⁰Zeneca Pharmaceuticals, Wilmington, DE; ¹¹Hoeschst-Marion Roussel, Kansas City, MO; ¹²Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceuticals, Collegeville, PA; ¹³Forest Pharmaceuticals, New York, NY; ¹⁴G.D. Searle & Co., Chicago, IL; ¹⁵Knoll Pharmaceutical Co., Mount Olive, NJ; ¹⁶Lederle Laboratories, Carolina, Puerto Rico.

*Product information obtained from the 1997 *Physician's desk reference* (126).

Tabela 1 – Relação de medicamentos associados com aumento gengival.
Fonte: Hallmon & Rossmann, 1999⁵⁹

1.2 AGM induzido por Nifedipina

O termo “antagonistas ou bloqueadores dos canais de cálcio” refere-se a algumas drogas utilizadas como terapêuticos cardiovasculares, que formam um grupo heterogêneo química, farmacológica e terapêuticamente. Os primeiros fármacos representantes deste grupo são o diltiazem (uma benzotiazepina), nifedipina (uma 1,4-diidropiridina) e verapamil (uma fenilalquilamina). A atuação cardiovascular anti-hipertensiva, antianginosa e antiarrítmica seletiva dessas drogas parece ser devido à sua interação com um processo de mobilização do cálcio – inibição do influxo de cálcio através dos canais lentos voltagem dependentes,^{12,13} principalmente em células musculares lisas e cardíacas. Como resultado, este íon não é fixado pelo retículo sarcoplásmico, impedindo uma rápida despolarização celular.¹⁴ Entretanto, não existe consenso na literatura a este respeito, pois outros estudos afirmam que a nifedipina induz um aumento significativo do cálcio intracelular e que esta não é necessariamente uma ação dos canais lentos voltagem dependentes, podendo haver diferenças no modo de ação entre os bloqueadores dos canais de cálcio da mesma classe das diidropiridinas.¹⁵

À introdução destes primeiros fármacos, seguiu-se a 2ª geração de agentes da classe da 1,4-dihidropiridinas (subclasse II-a), incluindo, dentre outros, a amlodipina e a benidipina,¹² além da nifedipina, nicardipina, verapamil e diltiazem em formulações de liberação prolongada. A subclasse II-b compreende novas diidropiridinas tais como nisoldipina, nitrendipina e manidipina, entre outras, as quais se caracterizam por apresentar uma melhora na farmacocinética e/ou farmacodinâmica.¹⁶

Os antagonistas dos canais de cálcio são amplamente utilizados no manejo de doenças cardiovasculares hipertensivas ou em pacientes que fazem tratamento

de diálise.¹⁷ A nifedipina frequentemente é utilizada também para controlar efeitos colaterais de nefrotoxicidade, hepatotoxicidade e aumento da pressão arterial provocados por outros medicamentos, como a ciclosporina. Em nível celular, a nifedipina impede a ATPase cálcio –dependente de degradar Trifosfato de Adenosina (ATP), decrescendo o nível de oxigênio requerido pelas células musculares lisas vasculares e cardíacas, permitindo a elas funcionarem com baixo nível de energia.^{13,58}

Após a administração via oral, a concentração plasmática máxima (C_{máx}) de nifedipina é alcançada entre 30 a 60 minutos com formulações convencionais (cápsulas) e 4 horas após o emprego de formulações de liberação controlada. A nifedipina apresenta uma meia-vida de eliminação de cerca de 11 horas, mantendo assim níveis terapêuticos por até 24 horas, devido ao processo de absorção ser mais lento do que o de eliminação. Formulações de liberação prolongada de 30 mg e 60 mg foram desenvolvidas na forma de comprimidos de sistema terapêutico gastrointestinal (STGI). O mecanismo de liberação da nifedipina STGI envolve a absorção de água através de uma membrana de revestimento semipermeável, liberando por pressão osmótica os polímeros ativos que compõem a formulação farmacêutica, promovendo desse modo uma suspensão de nifedipina no interior do trato gastrointestinal. A liberação do princípio ativo ocorre no interior do intestino numa velocidade constante por um período de 16 a 18 horas, sendo a biodisponibilidade oral cerca de 55% a 65% após a administração de uma única dose, e de 75% a 85% em regimes de administração contínua.¹⁶ É comercializada para administração oral na forma de cápsulas nas concentrações de 10,20,30 e 60 mg/cápsula, com vários nomes comerciais: Adalat (Bayer), Adalex retard (Herald's); Cronodipin (Merck); Oxcord retard; Dilaflux (Medley); Cardalim retard (Solvay

Farma); Nifedipina (Prodotti, Neovita Funed, Royton, Sanval); Neo fidipina (Neo-Quimica); Vasicor (Haller) e Associações: Nifelat (Nifedipina+Atenolol).¹⁹

Os principais efeitos secundários destes medicamentos são provenientes da vasodilatação excessiva, os quais se manifestam com rubor facial, vertigem, dor de cabeça e edema.⁹

Além destes efeitos, a incidência do AGM tem sido relatada em pacientes tratados com antagonistas dos canais de cálcio na população em geral⁸. A nifedipina caracteriza-se por induzir AG pela promoção do acúmulo de colágeno na matriz extracelular do tecido conjuntivo.^{20,21}

O primeiro caso de AGM induzido por nifedipina foi descrito em 1984.²² Desde então, relatos de casos em humanos tem sido associados a outros 5 agentes desta classe, incluindo amilodipina, felodipina, diltiazem, nitrendipina e verapamil.⁹

A prevalência de AGM significativo associado à nifedipina varia de 6 a 83% dos usuários, afetando principalmente homens e associado diretamente ao acúmulo de biofilme dental, que é um importante co-fator na expressão do crescimento gengival.^{6,18,23-27}

A grande variação na prevalência relatada para a nifedipina, o derivado da dihidropiridina mais freqüentemente associado ao AGM, pode ser atribuído à variações nas características da população, tamanho da amostra e métodos de avaliação do aumento gengival.⁹

As tentativas de se relacionar a dose, níveis plasmáticos ou salivares, combinações de medicamentos e tempo de utilização dos bloqueadores dos canais de cálcio com o AGM tem apresentado resultados conflitantes. Acredita-se que haja um nível mínimo que deva preceder o AGM. Este valor pode diferir dependendo da suscetibilidade e sensibilidade do paciente (responsividade).^{9,24}

O conhecimento a respeito da etiopatogenia do AGM induzido pela nifedipina ainda é escasso e várias são as hipóteses consideradas. Sabe-se, porém, que os aumentos são caracterizados histologicamente por fibrose, com algum grau de inflamação.⁹ Alguns estudos consideram que os fibroblastos são células não excitáveis e que não possuem os canais lentos voltagem dependente e sugerem portanto, que o AGM possa ser causado por outro mecanismo diferente do bloqueio desses canais.²⁸

Dentre alguns fenômenos melhor compreendidos e já correlacionados ao AGM associado ao uso da nifedipina, alista-se a reversão dos efeitos primários do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) na síntese de colágeno, resultando em efeito sinérgico no metabolismo fibroblástico.²⁴ As células responsivas à nifedipina também apresentam maior susceptibilidade a fatores de crescimento como o fator de crescimento de fibroblastos - básico (FGFb), com aumento resultante na expressão de ciclinas como a interleucina 1- alfa (IL-1 α), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) e de quinases ciclina-dependentes (CDK) em células responsivas, comparadas com células não responsivas.^{28,29} A progressão do ciclo celular é iniciado por sinais de crescimento, e é controlado por uma série de CDK. A atividade destas enzimas é regulada por diversos mecanismos tais como: subunidades reguladoras (ciclinas), fosforilação e de-fosforilação.²⁸ Ao mesmo tempo, a nifedipina também atua na expressão do marcador apoptótico bcl-2 em tecidos gengivais.³⁰

Como nem todos os pacientes tratados com nifedipina desenvolvem AGM, outro mecanismo considerado envolve a seleção, durante o processo de fibrose, de uma sub-população de fibroblastos gengivais funcionalmente distintos que induzem o aumento na taxa de proliferação ou promovem uma produção anormalmente

elevada de substâncias da matriz extracelular, considerados responsivos à nifedipina.^{13,31}

O acúmulo excessivo do colágeno no AGM induzido por nifedipina pode ser ocasionado por um aumento da produção do mesmo ou por redução de sua degradação, acarretado por um desequilíbrio entre as metaloproteinases da matriz (MMP) e os inibidores teciduais de metaloproteinases da matriz (TIMP), que constituem a via extracelular de degradação do colágeno.³²

Ainda relacionado à fibrose, considera-se o decréscimo da degradação do colágeno pela pouca atividade fagocitária fibroblástica do colágeno tipo I, o que configura uma alteração da via intracelular de degradação do colágeno.³³

Estudos também demonstraram, *in vitro*, que fibroblastos derivados de tecidos com AGM induzido por nifedipina apresentaram uma maior produção de colágeno e baixa atividade da colagenase. Entretanto, eles não proliferaram mais rapidamente ou produziram mais glicoaminoglicanos ou fibronectinas que os fibroblastos derivados de tecido gengival normal. As fibronectinas mediam a fixação do colágeno e outras substâncias da matriz extracelular pelas células e poderiam contribuir diretamente para o AGM. Os glicoaminoglicanos parecem desempenhar um papel importante na manutenção da integridade tecidual.³¹

Desde que a nifedipina induz o aumento do tecido gengival, mas não aumenta o tecido conjuntivo em outras partes do corpo, um estudo buscou investigar a existência de alterações locais específicas que poderiam induzir esse aumento, através da comparação de amostras de fibroblastos gengivais oriundos de locais com evidências histológicas de inflamação e de fibroblastos derivados de outros locais sem evidência de inflamação (derme e ligamento capsular do joelho). Os autores observaram que as células responsivas à nifedipina estão presentes não

apenas na gengiva, mas também no tecido conjuntivo dos outros locais investigados, apesar destes não se apresentarem aumentados. O estudo conclui que estes tecidos parecem responder de forma diferente à nifedipina, possivelmente com aumento do nível de degradação do colágeno por estes fibroblastos, impedindo o acúmulo do mesmo e conseqüente aumento tecidual.¹³ A responsividade dos fibroblastos foi inversamente proporcional ao nível de interleucina I beta (IL-1- β) presente nos tecidos de origem. A IL-1- β atua como mediador da inflamação e imunidade e estimula a produção de colagenase. Desta forma, especulou-se que os tecidos responsivos à nifedipina, apresentando menores níveis de IL-1- β , também teriam menor produção de colagenase e conseqüentemente, acúmulo de colágeno e aumento tecidual.¹³

Saito *et al* (2005) observaram um aumento da expressão de FGFb, fator de crescimento transformante beta (TGF β), de seus receptores, de c-myc, um gene associado à proliferação celular, e de oncoproteínas bcl-2 em fibroblastos gengivais de amostras teciduais oriundas de AGM induzido por nifedipina.³⁴

Embora o mecanismo preciso do AGM seja incerto, uma reação entre o medicamento e/ou seus metabólitos com os componentes dos tecidos gengivais, realçado pela inflamação induzida pelo biofilme dental, parece ser fundamental para sua ocorrência. A nifedipina foi detectada no fluido gengival de pacientes com e sem AGM, em concentrações que variaram de 15 a 90 vezes mais que os níveis observados no plasma.³⁵

Fujimori³⁶ considera que o AGM induzido por bloqueadores dos canais de cálcio possa ser o resultado do rompimento do equilíbrio entre a proliferação e a morte dos fibroblastos, através da inibição de morte celular induzida por aderência, que é provocada por todos esses bloqueadores, provavelmente através de um

mecanismo relativo à redução da concentração intracelular de cálcio em consequência do bloqueio dos canais lentos voltagem dependentes.

Embora as maiores alterações ocorram no tecido conjuntivo, o epitélio exhibe acantose, paraceratose, além de proliferação e alongamento de cristas reticulares, as quais se estendem para o interior da lâmina própria^{9,27}

Quanto a essas projeções epiteliais, sabe-se que não se associam ao aumento da proliferação epitelial, mas ao prolongamento do tempo de vida do ceratinócito pela redução da apoptose.²¹

As células epiteliais constituem uma fonte de múltiplos fatores de crescimento e citocinas, e participam ativamente na regulação do tecido conjuntivo através de mecanismos envolvendo integrinas. Integrinas são glicoproteínas da superfície celular que atuam como mediadoras da adesão celular, controlam a proliferação celular e regulam a expressão dos genes. Durante a cicatrização de feridas e doenças inflamatórias, as integrinas encontram-se alteradas nos ceratinócitos epiteliais.²⁷

Clinicamente, a alteração arquitetônica gengival pode causar defeitos estéticos significativos, desfavorecer a mastigação e dificultar a higiene oral, possibilitando uma maior suscetibilidade à cárie e doença periodontal.^{32,37}

O AGM primeiro surge nas regiões interproximais, sendo essa observação extremamente importante para a detecção precoce. Aparentemente o grau de acometimento não é dose-dependente, porém não há consenso.^{9,33,38} A manifestação clínica mais comum em termos de grau de acometimento, é de leve a moderada, com envolvimento preferencial da gengiva em regiões anteriores.³⁹

A gravidade do grau de acometimento parece estar fortemente associada ao uso concomitante de outras drogas indutoras de AGM, como a ciclosporina A

(CsA).⁴⁰ Não há dúvida, porém, que a maior gravidade do AGM se associa intimamente com inflamação, profundidade aumentada de sondagem, necessidade premente de tratamento periodontal, higienização inadequada, com altos índices de placa e gengivais.^{24,36,39,41}

O tratamento convencional é baseado na remoção cirúrgica do tecido em excesso, seguida da terapia de manutenção que objetiva atingir um controle adequado do biofilme dental.³⁷ Ainda é possível haver a regressão do quadro clínico em alguns casos apenas com um controle rigoroso de biofilme dental.^{9,37,42} Os pacientes devem ser informados da tendência à recidiva do AGM, se houver continuidade do uso da nifedipina.⁹

O acompanhamento odontológico profissional deve ser recomendado para o paciente em um esforço para monitorar o estado gengival, para avaliar e reforçar esforços da higiene oral e para fornecê-los periodicamente.⁹ Os pacientes usuários de nifedipina necessitam continuar utilizando medicações bloqueadoras de canais de cálcio para o controle da pressão arterial. Em alguns casos, a remoção ou substituição do medicamento pode resolver o aumento gengival.⁴³ O uso do Verapamil e do Diltiazem pode ser indicado em substituição, embora pertençam a subgrupos terapêuticos diferentes e nem sempre tem a mesma eficácia terapêutica. Além disso, essas classes de bloqueadores dos canais de cálcio também têm sido associadas com o AGM,^{9,31,44} embora um estudo em ratos, avaliando o efeito do diltiazem nos tecidos gengivais não observou indução de AG por este medicamento.⁴⁵

1.3 Aumento gengival induzido por fenitoína

A Fenitoína (5-difenilfenitoína) tem sido usada para controlar as crises convulsivas em pacientes epiléticos desde sua introdução clínica por Merritt & Putnam em 1938.⁹ Foi o primeiro fármaco que, mesmo carecendo de ação sedativa ou hipnótica, mostrou uma boa capacidade anticonvulsivante. Apresenta elevada atividade antiepilética. Também está indicada em Cardiologia como antiarrítmico, estando classificado por seu mecanismo de ação como antiarrítmico do grupo de lidocaína.⁴⁶

Na dermatologia, a fenitoína tem sido investigada no tratamento de úlceras, epidermólise bolhosa, e outras condições inflamatórias devido ao seu efeito inibitório sobre a colagenase, facilitando a deposição de colágeno, estimulação da proliferação de fibroblastos e atividade antibacteriana.¹⁰

Seu mecanismo de ação não está totalmente esclarecido. A fenitoína seletivamente deprime o córtex motor do sistema nervoso central e parece mediar esta ação por estabilização da descarga neuronal, limitando a progressão da excitação neuronal por bloquear ou interferir com o influxo de cálcio através da membrana celular.⁹ Atribuem-lhe uma ação estabilizadora de membrana, que se verifica também em tecidos excitáveis distintos do cérebro, como o músculo esquelético e cardíaco, o que justifica sua utilização como antiarrítmico.⁴⁶

As formas farmacêuticas mais frequentes em que se podem encontrar esse medicamento são as cápsulas para uso oral de 30 e 100 mg e a solução estéril para uso parenteral de 50 mg/ml.⁸² É comercializada com vários nomes: Epelin(Ache), Fenital (Cristália), Fenitoína (Funed), Hidantal (Hoescht), Dialudon (Sigma Pharma), Taludon (Sigma Pharma).¹⁰

A fenitoína é um ácido fraco e tem hidrossolubilidade limitada, mesmo no intestino. O composto sofre uma absorção lenta e um pouco variável após a administração oral. Após absorção completa, é rapidamente distribuída para os

tecidos. A meia-vida plasmática da fenitoína no homem é, em média, de 22 horas, com uma variação de 7 a 42 horas. Níveis terapêuticos estáveis são alcançados em pelo menos 7 a 10 dias após o início do tratamento com as doses recomendadas de 300 mg/dia.⁴⁷

A fenitoína é distribuída no líquido cérebro-espinhal, saliva, sêmen, fluídos gastrintestinais, bile e leite materno. A concentração de fenitoína no líquido cérebro-espinhal, cérebro e saliva se aproxima do nível de fenitoína livre no plasma.⁴⁷

O uso de fenitoína está associado com um grande número de efeitos colaterais, tais como: alterações neurológicas, metabólicas, imunológicas ou de hepatotoxicidade. Se os níveis de fenitoína forem mantidos acima da concentração ótima, podem ocorrer estados de confusão mental, referidos como "delírio", "psicose" ou "encefalopatia" ou raramente disfunção cerebelar irreversível.^{8,47} Há diversos relatos sugerindo uma relação entre a fenitoína e o desenvolvimento de linfadenopatia (local ou generalizada), incluindo hiperplasia benigna do linfonodo, pseudolinfoma, linfoma e doença de *Hodgkin*, embora não tenha sido estabelecida uma relação entre causa e efeito.⁴⁷

O fígado é o principal local de biotransformação da fenitoína, portanto foram relatados casos de hepatotoxicidade aguda com o uso de fenitoína, incluindo casos pouco freqüentes de insuficiência hepática aguda. Estes incidentes foram associados com síndrome de hipersensibilidade ao fármaco.^{8,47} Foi relatada hiperglicemia resultante de efeitos inibitórios da fenitoína na liberação de insulina, que também pode aumentar os níveis séricos de glicose em pacientes diabéticos. A fenitoína pode interferir no metabolismo da vitamina D.⁴⁷

O AGM causado pela fenitoína também pode ocorrer como efeito colateral em pacientes usuários desta droga.^{4,6-8,48} Foi descrito pela primeira vez no início

dos anos sessenta e, por estar presente em crianças com epilepsia que recebiam fenitoína ou dilantina, foi, durante muito tempo, chamado de hiperplasia gengival dilantínica.¹¹

Este AGM induzido pela fenitoína acabou por despertar, na comunidade científica, o interesse em descobrir maneiras de utilizar a droga na cicatrização de feridas.⁴⁹

A prevalência registrada do AGM induzido pela fenitoína varia de 3 a 84,5%, com média de 50%, com maior freqüência em pacientes jovens.^{4,9,48,50} Sua aparição e gravidade não são necessariamente relacionadas à dosagem, concentração de fenitoína no soro ou saliva ou duração do tratamento.^{9,51} Pode ocorrer em pacientes com ausência de fatores irritantes locais e pode estar ausente naqueles nos quais os irritantes locais são abundantes,⁵¹ embora na maioria das vezes esteja associada à presença de inflamação induzida pelo biofilme dental.⁵⁵

É caracterizado por um crescimento inicial da papila interdental e freqüentemente acompanhado por um adensamento da gengiva marginal. Comumente é generalizado, mas é mais grave nas regiões anteriores, superior e inferior.^{9,51}

O aumento é crônico e a gengiva cresce lentamente em tamanho podendo até interferir na oclusão ou tornar-se de aparência desagradável. Quando removido cirurgicamente, geralmente há recidiva. O desaparecimento espontâneo ocorre em poucos meses após a interrupção da ingestão da droga.^{9,51}

Os mecanismos patogênicos responsáveis pelo AGM induzido por fenitoína permanecem pouco conhecidos, e várias são as hipóteses a serem consideradas.^{43,49,50,52}

A fenitoína é conhecida por agir como um antagonista dos canais de cálcio e inibir o fluxo do íon cálcio (Ca). A concentração de cálcio livre ionizado (Ca^{2+}) intracelular é normalmente mantida por um delicado balanço entre o influxo do íon do espaço intracelular, liberação do estoque de Ca^{2+} de organelas intracelulares e extrusão ativa (efluxo) do íon. O tratamento *in vitro* de fibroblastos gengivais humanos derivados de tecido normal com fenitoína aumenta o acúmulo de Ca^{2+} total intracelular. Este acúmulo pode ser resultado de uma inibição induzida pela droga do efluxo do Ca ou um aumento do influxo do Ca.⁵²

Estudos *in vitro* têm investigado os efeitos da fenitoína nos fibroblastos gengivais humanos em culturas de tecidos,⁹ inclusive na síntese do colágeno e o seu efeito inibitório direto também foi demonstrado na fagocitose do colágeno por fibroblastos.²⁵

Alguns estudos sugerem que o fator de necrose tumoral alfa ($\text{TNF}\alpha$) e a fenitoína juntos, prejudiquem o metabolismo do colágeno pela supressão da degradação enzimática com metaloproteinases de matriz (MMP), aumento da expressão de inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMP) e endocitose mediada por integrinas $\alpha 2\beta 1$. Estes efeitos sinérgicos do $\text{TNF}\alpha$ e fenitoína podem estar envolvidos no acúmulo de colágeno, levando ao aumento gengival.⁵³

Além destes efeitos sugeridos, a habilidade de degradação da matriz extracelular pela enzima lisossomal catepsina L, também é suprimida pela fenitoína em fibroblastos gengivais.⁵⁴

Devido ao desenvolvimento de técnicas biológicas celulares e moleculares, vários fatores de crescimento têm sido descobertos em anos recentes.⁵⁰ Investigações têm sido direcionadas para o possível papel dos fatores de crescimento na regulação do aumento gengival.⁹

O fator de crescimento epidérmico (*EGF*), um polipeptídeo encontrado na saliva, suor e urina, é conhecido por promover a síntese de glicosaminoglicano e estimular o influxo de íons cálcio em fibroblastos de mamíferos *in vitro*.^{9,52} O *EGF* tem sido reconhecido como um facilitador da deposição de matriz extracelular no tecido conjuntivo.⁹

Fibroblastos de tecidos derivados de AGM induzido por fenitoína apresentaram mais receptores para o *EGF*⁵⁵ do que aqueles derivados de tecidos gengivais normais ou da fibromatose gengival idiopática. Além disso, o efeito de promoção do crescimento estimulado pelo *EGF* adicionado era concentração-dependente apenas nos fibroblastos derivados do AGM induzido por fenitoína.^{56,57}

Outro fator de crescimento, denominado fator de crescimento de fibroblastos (*FGF*), tem sido associado ao aumento gengival induzido por fenitoína. Foram identificados 02 fatores desta família, o *FGF* ácido (*FGFa*) e o *FGF* básico (*FGFb*), sendo o *FGFb* considerado um mitogênico mais potente que o *FGFa*.⁵⁰ Em pacientes com aumento gengival, o nível de *FGFb* encontrado foi aproximadamente 3,2 vezes mais alto que em pacientes que não tomavam fenitoína. É possível que a fenitoína estimule a produção de *FGFb* em algumas células-alvo teciduais e a liberação do *FGFb* produzido na corrente sanguínea. Outra observação importante deste estudo foi a fraca associação entre o nível de fenitoína no soro e o aumento gengival.⁵⁰

Saito *et al* (2005) observaram um aumento da expressão de *FGFb*, *TGFβ*, de seus receptores, de *c-myc* e de oncoproteínas *bcl-2* em fibroblastos gengivais de amostras teciduais oriundas de aumento gengival induzido por fenitoína.³⁴

Observações sustentam o conceito de sub-populações geneticamente –pré-determinadas de fibroblastos sensíveis à fenitoína, o que sugere uma maior suscetibilidade de alguns hospedeiros ao AG associado à fenitoína.⁴³

Outros mecanismos pelos quais a fenitoína possa influenciar o AGM têm sido propostos. Está bem estabelecido que a fenitoína pode interferir com a absorção e metabolismo de ácido fólico.^{43,59} A deficiência resultante de ácido fólico, primeiramente afeta o epitélio, gônadas e medula óssea. Em consequência de seu papel dentro síntese do DNA, tecidos com taxas de retorno mais elevadas (como o epitélio) são afetados primeiramente. Até então, as evidências disponíveis não parecem suportar a suplementação de ácido fólico como medida eficaz para impedir ou tratar o AG induzido por fenitoína.^{9,43}

Uma forte correlação também tem sido observada entre exposição de fibroblastos responsivos à fenitoína e a produção de colagenase inativa.⁹

Alguns estudos têm enfatizado o papel dos microrganismos no desenvolvimento do AGM.⁵⁰ Há diversas hipóteses a respeito dos componentes bacterianos do biofilme dental no AGM induzido por fenitoína. Sasaki e Maita (2003) observaram uma elevada taxa de bastonetes gram negativos obrigatórios em biofilme subgingival destes pacientes, sugerindo que estas espécies, em especial a *Prevotella intermedia*, poderiam ser os principais habitantes da margem gengival do aumento, sob condições anaeróbicas apropriadas, em pacientes sob terapia com fenitoína.⁵⁹

As características histológicas do AG induzido pela fenitoína mostram um epitélio escamoso estratificado com longas projeções epiteliais, freqüentemente acantóticas que se estendem profundamente para o interior da lâmina própria. A lâmina própria é caracterizada pela proliferação de fibroblastos e aumento da

formação de colágeno, acompanhada por um aumento de proteínas não colagenosas.⁹

1.4 Associação medicamentosa

Vários fármacos podem aumentar os níveis séricos de fenitoína pela diminuição do nível de metabolismo pelo sistema hepático, por competirem pelos sítios de ligação às proteínas ou por uma combinação de ambos os processos; dentre eles, a nifedipina.⁴⁷

A nifedipina e fenitoína são medicamentos de ampla utilização, portanto a interação desses dois medicamentos pode ocorrer com relativa freqüência. Entretanto, a literatura é escassa no que diz respeito à associação destes medicamentos e sua influência sobre o AGM.

A interação medicamentosa da CsA e nifedipina é bastante comum, e existem mais estudos que abordam esse aspecto. A CsA frequentemente causa hipertensão, que pode ser controlada com vasodilatadores, como a nifedipina. Vários estudos demonstram que esta associação promove um AGM mais severo no tecido gengival, do que o uso isolado da nifedipina ou CsA.^{44,48,60} Pacientes que fazem uso de CsA e nifedipina têm maiores níveis de aumento gengival, de profundidade de sondagem e maior necessidade de tratamento cirúrgico do AGM.⁸ Entretanto, a associação destes medicamentos não parece influenciar ou induzir doença periodontal.⁶¹

James et al (2000)⁶² encontraram uma proporção ainda maior de AGM em pacientes medicados com CsA e amilodipina, que naqueles que faziam a associação entre CsA e nifedipina.

1.5 Saúde Bucal, aumento gengival e qualidade de vida

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define qualidade de vida (QV) como “a percepção dos indivíduos sobre sua posição na vida, no contexto da cultura e dos sistemas dos valores em que vivem e com relação a seus objetivos, expectativas, padrões e interesses”.⁶³

Este conceito amplo indica que a QV é afetada pelos relacionamentos sociais do indivíduo, sua saúde física, estado psicológico e nível de independência, e por suas reações às características de seu ambiente. Os fatores determinantes da QV dependem da desvantagem, prejuízo ou inabilidade, sofrido por um indivíduo. A classificação internacional dos prejuízos, inabilidades e desvantagens fornece indicadores que permitem uma aproximação mais estruturada com as alterações da saúde. O prejuízo refere-se aos aspectos físicos da saúde; a inabilidade diz respeito à perda de capacidade funcional resultante de um órgão danificado; a desvantagem é uma medida das conseqüências sociais e culturais de um prejuízo ou de uma inabilidade; e a qualidade de vida relacionada à saúde significa a saúde como avaliada pelo próprio indivíduo (isto é, a morbidade auto-percebida).⁶⁶

A OMS também desenvolveu instrumentos genéricos para medir a QV,^{64,65} instrumentos estes direcionados à avaliação de dimensões afetadas por vários problemas de saúde.⁶⁵

Este novo enfoque da saúde, também foi transmitido à odontologia, com a busca de uma perspectiva mais holística de saúde e doença. Houve a descoberta de corpo e a descoberta da pessoa, e isto tem resultado em um aumento nas pesquisas preocupadas em ligar as condições bucais às doenças de outras localidades da boca, não apenas nos dentes, e a conseqüência da saúde bucal na QV.⁶⁷

Os problemas de saúde bucal têm sido cada vez mais reconhecidos como importantes causadores de impacto negativo no desempenho diário e na QV dos indivíduos e da sociedade.⁶⁸

A associação de indicadores clínicos e subjetivos define uma avaliação multi-dimensional das condições de saúde bucal, na medida em que os indicadores de QV procuram demonstrar de que modo, possíveis alterações na saúde bucal podem interferir na vida normal dos indivíduos.⁶⁹

Uma grande limitação dos indicadores clínicos é sua dificuldade em refletir de que modo uma determinada doença pode afetar a rotina diária de um indivíduo. Este problema é resolvido pelos instrumentos de auto-avaliação em saúde.⁷⁸

A avaliação do efeito de doenças e outras condições bucais no âmbito social pode ainda ser valiosa na pesquisa, planejamento de ações e atuação dos serviços de saúde.⁷⁰

Instrumentos para auto-avaliação de saúde bucal vêm sendo desenvolvidos desde a década de 80, havendo atualmente, grande variedade destas medidas.⁷¹ Destacam-se o OHIP-49; sigla de “Oral Health Impact Profile” (Perfil do Impacto da Saúde Bucal), o OHIP-14, versão reduzida do OHIP-49, o GOHAI (Índice de Determinação da Saúde Bucal Geriátrica) e o OIDP (Índice de Impactos Odontológicos no Desempenho Diário).⁶⁵

O OHIP foi desenvolvido na Austrália, com o objetivo de avaliar disfunções, desconfortos e incapacidades atribuídos às condições bucais. O questionário é composto por 49 itens divididos em sete dimensões: limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, incapacidade física, incapacidade psicológica, incapacidade social e desvantagem social.^{71,72} Sua versão mais curta, o OHIP-14, foi adaptado e validado em vários países, inclusive o Brasil.⁷¹

As dimensões são hierarquicamente ordenadas de forma que capturam impactos gradualmente mais prejudiciais à qualidade de vida das pessoas.⁷² Apresenta ainda, um componente interno que focaliza a consciência da limitação ou desconforto e outro externo, que avalia as experiências inter-pessoais e sociais.⁷³ Tem sido aplicado em indivíduos dentados e edêntulos,⁷⁴ embora tenha sido proposta uma versão exclusiva para edêntulos.⁷⁵

Quando o questionário é aplicado, pede-se aos indivíduos que indiquem com que frequência cada problema foi experimentado no período de referência, sendo as cinco opções de resposta distribuídas na seguinte escala: 4 – sempre, 3 – repetidamente, 2 – às vezes, 1 – raramente e 0 – nunca.⁷⁶ A análise dos resultados pode ser feita de 3 formas: método da contagem simples, método aditivo e método ponderado padronizado.⁷⁶

No método da contagem simples, é estabelecido um ponto de corte e faz-se a partir dele, uma escala dicotômica de presença/ausência de impacto. O método aditivo consiste na soma dos códigos previamente estabelecidos (de zero a quatro), atribuídos às respostas dadas a cada item.⁷⁶ No método ponderado padronizado, é feita a computação de uma pontuação global a partir da multiplicação da pontuação obtida em cada item por outra sub-escala, ou seja, são conferidos “pesos” à cada item do questionário.^{76,77}

O OHIP foi posteriormente reduzido a 14 questões, versão adaptada e validada para diversos países, inclusive o Brasil,^{71,72,77} embora alguns autores relatem que comparado ao OHIP original, houve uma redução na validade e confiabilidade deste índice quando o número de domínios foi reduzido.⁷⁹

Estudos epidemiológicos com o OHIP descrevem que dentes perdidos, cariados e dificuldades na assistência odontológica estão associados com os níveis crescentes de impacto na QV.⁷²

A maior parte dos estudos sobre impactos de problemas bucais na QV sugere que os mais negativos são causados pela perda dentária, por afetar outros aspectos como a fala, a alimentação, aparência e auto-estima. Agravos como cárie de raiz ou doença periodontal apresentam impacto menor, provavelmente por serem assintomáticos e não aparentes.⁷¹

O AGM é um efeito indesejado associado ao uso continuado de medicamentos amplamente utilizados na população, que pode afetar estética e funcionalmente os indivíduos afetados.^{32,37} Vários estudos sobre sua prevalência e suposta patogênese são encontrados na literatura, porém a influência deste tipo de alteração sobre a vida diária destas pessoas necessita ser investigado, para determinação de possíveis impactos físicos ou psicossociais em sua QV.

2 - Proposição

2.1 Objetivo geral:

Avaliar epidemiologicamente, clínica e imunohistoquimicamente o aumento gengival induzido por nifedipina e fenitoína em pacientes usuários do Sistema Único de Saúde em Diamantina – Minas Gerais

2.2 Objetivos específicos:

1. Estimar a prevalência do aumento gengival em pacientes que fazem uso continuado de nifedipina e fenitoína;
2. Avaliar o grau de acometimento clínico do aumento gengival;
3. Analisar a relação dos fatores demográficos, medicamentosos e periodontais com o aumento gengival;
4. Avaliar o impacto desta alteração na qualidade de vida desses indivíduos;
5. Verificar e comparar a imunomarcagem para miofibroblastos, PCNA e histomorfometria em amostras teciduais obtidas dos aumentos gengivais medicamentosos.

3 – Metodologia

O capítulo de “*Metodologia*” apresenta-se suprimido aqui, pois a presente dissertação foi confeccionada com a inserção de artigos científicos. Os aspectos metodológicos encontram-se nos próprios artigos científicos.

O 1º artigo científico intitula-se: “*Prevalence of Drug-Induced Gingival Overgrowth in users of the Unique System of Health at the Jequitinhonha Valley, Minas Gerais, Brazil*”, enquanto o 2º artigo intitula-se: *Gingival overgrowth induced by drugs and Idiopathic Gingival Fibromatosis: similarities associated with epithelial PCNA and α -SMA immunostaining* e o 3º: “ *O impacto da saúde bucal na qualidade de vida de usuários do Sistema Único de Saúde que fazem uso contínuo de nifedipina e fenitoína em Diamantina, Minas Gerais.*”

4 – Resultados

4.1 Artigo Científico 1

Prevalence of Drug-Induced Gingival Overgrowth in users of the Unique System of Health at the Jequitinhonha Valley, Minas Gerais, Brazil

Short title: **Gingival Overgrowth induced by Drugs**

Luciara Viana Leão Fonseca *

Hercílio Martelli Júnior **

Patrícia Gonçalves Furtado *

Fillipe Mateus Castro de Carvalho *

Ricardo Della Coletta***

Paulo Rogério Ferreti Bonan **

* Department of Dentistry of Federal University of Jequitinhonha and Mucuri Valley; Minas Gerais, Brazil

**Department of Dentistry of State University of Montes Claros; Minas Gerais, Brazil

*** Department of Dentistry of State University of Campinas; São Paulo, Brazil

Address all correspondence to Dr. Paulo Rogério Ferreti Bonan, Rua Helena de Paula Fraga, 867, Major Prates, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil. Zip Code 39403-263. Phone number: 55-38-3224-8382. Fax number: 55-38-32298200. E-mail: pbonan@yahoo.com

Summary

Aim: The aim of this study was to evaluate the prevalence of GO in Brazilian users of nifedipine and phenytoin and to determine the presence of predisposing/modifying factors. **Material and Methods:** Demographic, pharmacological, and periodontal data were obtained from 100 patients of the Brazilian Unique System of Health at the Jequitinhonha Valley taking nifedipine and/or phenytoin. **Results:** The prevalence of GO was high (86%), but its severity was predominately mild. The prevalence of GO was significantly higher in users of phenytoin than in those that used nifedipine ($p=0.01$). There was no association between GO and demographic, pharmacological and periodontal conditions. **Conclusion:** The high occurrence of GO among users of nifedipine and phenytoin emphasizes the importance of the dentist on diagnostic, prevention, and control of this alteration.

Keywords

Nifedipine, Phenytoin, Unique System of Health, Gingival Overgrowth

Introduction

Gingival overgrowth (GO) is the main side effect in the oral cavity among users of nifedipine, a beta-blocker of calcium channels, and phenytoin, an anti-seizure drug (1-3). GO frequently begins in the first 3 months after medication, reaching variable extent, from small alterations in gingival papilla to total coverage of the dental crown, generally related to the vestibular face of the anterior teeth (4,5). The clinical course of GO leads to esthetic and/or functional alterations, impairing occlusion, mastication and speech (3,6). GO also impairs dental hygiene, resulting in a high susceptibility to caries and periodontal diseases (5,6). The prevalence of this GO is widely variable, but large controlled studies revealed a percentage of 50% for phenytoin users, and 6 to 83% for nifedipine users (2,3,7). Furthermore, several factors, including age, genetic predisposition, pharmacokinetic variables, dental biofilm accumulation and drug-induced activation of cytokines have been suggested to influence the development of GO (8).

Even with a good knowledge of the clinical features of drug-induced GO, there is a paucity of epidemiological studies involving the Brazilian population. The program of pharmacologic assistance of the Unique System of Health (SUS) provides to low income patients indispensable drugs, including nifedipine and phenytoin, to control chronic diseases (9). The aim of this study was to evaluate the prevalence of GO among Brazilian patients who were prescribed nifedipine or phenytoin through the program of pharmacologic assistance of the SUS, and to comprehend its clinical characteristics and risk factors.

Material and Methods

This study was conducted according with the ethical procedures and received approbation by the Ethical Committee of State University of Montes Claros (Process 678/2007). This study was conducted across the populational basis and was descriptive and cross-sectioned. Using the records of SUS, one hundred patients, being 62 users of nifedipine and 37 pheynitoin users and one of both medications, compound this analysis. The exclusion criteria of this study were the refuse to participate or signing, age less than eleven year-old, and patients which referred irregular utilization or less than three months of employed medication. Also we excluded patients with not belonged four anterior inferior or superior teeth and co-users of other drugs which leaded to gingival overgrowth. Demographic data, including gender, age, profession, monthly income, scholarship level, complete medical history including passed and actual diseases, drugs, concentrations, posology and time of treatment were considered and listed from each patient.

Gingival and Periodontal Conditions

The gingival and periodontal conditions were accessed by only one calibrated examiner and blinded according with the overgrowth medication. The test retest analysis validated the examiner verification using the Kappa test ($p < 0,05$). To verify the gingival overgrowth and the presence of biofilm, the evaluation was performed restricted to twelve anterior/superior teeth. This examination was developed using the following criteria:

(1) Index to evaluate the periodontal condition- Communitary Periodontal Index (CPI), according with the criteria established on the 4th edition of the Basic Survey of Oral Health of World Health Organization and SB 2000 Project of the Brazilian Health Ministry.

(2) Simplified Gingival Index of the Plaque– It was evaluated the presence/absence of biofilm through the dual count. After the calculated count for each patient the perceptual of teeth with biofilm was categorized in a scale of four points.

(3) Gingival Overgrowth Index (10) –The gingival overgrowth was evaluated clinically in each patient using a scale of four points (0= without overgrowth, 1= mild overgrowth without dental crown involvement, 2=moderate overgrowth with increased interdental papilla and slight increasing over the dental crown, 3= evident overgrowth involving the crown surface). In the absence of teeth, the adjacent dental papilla of the edentulous area was considered in the classification. For the patients with grades 2 (moderate) or 3 (severe overgrowth), surgical therapies were done.

Statistical Analysis

Chi square test and t test of Student were discharged to identified the association between the severity of GO with demographic, periodontal and pharmacological features. In the sequence, it was done the multivariate analysis through the *Poisson* Regression; where the prevalence ratio and 95% confidence interval were established to verify the associated risk factors to development of GO in patients who used nifedipine or phenytoin.

Results

Demographic and medical variables

Between of the 100 individuals, the age ranged to 11 from 81 year-old (mean of the 46.8 ± 15.1). Non-caucasian individuals were more prevalent (44 (44%)). Due to a wide variation of the related professions, they were categorized, and the more common was hand made works (60%). Of all analyzed patients, 61% not concluded

their basic education. The familiar mensal income up to minimum was cited by the majority (67%). The most important demographic data were expressed in the Table 1.

Referring to the medical history of these individuals, the most prevalent diseases were arterial hypertension (63%) followed by neurophysiatriac disturbances (28%).(Table 2). The majority was in the medical follow up (82%), using the SUS unities (67%).

Phamacological Variables

The users of nifedipine compounded 62% of the evaluated sample, followed by phenytoin users (37%) and one user of both medications. Of them, only 5 (5%) were using these drugs of three months to one year, 29 (29%) of one year to three years and 65% over than three years. The details about demographic and drugs utilization according nifedipine and phenytoin uses are described in the Table 3.

GO and Periodontal Variables

The GO was evaluated like mild in 54(54%) individuals, moderate in 30 (30%) and severe in 2 (2%). Although the prevalence of GO in both groups reached 86% ($p= 0.01$) of 100, 71 (71%) did not perceived any gingival alteration. Of the individuals who perceived the GO, 15 (51.72%) did not look for oral attendance.

Considering the groups alone, the prevalence of GO associated to nifedipine was 79% among users of this drug and 97.3% among the users of phenytoin. The mild GO was more prevalent in both groups (nifedipine (51.6%) and phenytoin (56.8%)). When the presence of biofilm associated with the drug users, was possible to see that the majority presented an elevated level of dental plaque (between 76 to

100% of examinee teeth): being of 61.2% users of nifedipine and 54% phenytoin users. After to verify the periodontal condition of these individuals, the periodontal pockets of 4 to 5 mm and dental calculus were largely found in both groups. The periodontal variables for each group of drug utilization were found in Table 4.

The bivariate analysis identified familiar mensal income ($p= 0.04$), source of medication ($p= 0.01$), the drug concentration ($p=0.022$) and treatment duration ($p= 0.194$) like predictor factors associated with GO (Table 5). Nevertheless, after multivariate analysis, only the source of medication, specifically phenytoin, presented significative association with GO ($p= 0.007$) (Table 6).

Discussion

The calcium antagonists, like nifedipine, are widely employed in cardiovascular diseases or in patients submitted to dialysis (11,12). The most important secondary side effects of this drug are associated with a huge vasodilatation, including facial redness, headaches, edema and faintness (5). Despite of these effects, GO is also related (13). The phenytoin (5-diphenilphenytoin) has been used to control seizure crisis in patients since its clinical introduction by Merritt & Putnam in 1938 (5). GO is a frequent side effect in users of this drug (14).

The population of this study was compound by a population formed basically by individuals with low grade of scholarship level and reduced familiar income, compatible with the profile of the population assisted by SUS in Brazil (15). Instead of the majority of studies which deal with GO associated with drugs when the studied population is select in medical or dentistry centers, this study objectified to characterize epidemiologically and demographically the local population (10,16-19). In result, it was possible to view some particularities, like absence of control group or to include like inclusion criteria has more than three anterior teeth, due to a high

grade of edentulism in adult and elderly Brazilian population, the target sample of this study (20). The same consideration is possible to the high index of dental biofilm presented in the majority of evaluated individuals, in their residences. When the dental exam is previously scheduled, the scores of biofilm may be lower, due to more careful oral hygiene than normal circumstances (11).

In this study, it was possible to observe a high prevalence of GO associated with nifedipine (79%) and phenytoin (97.3%), with predominance of mild GO. This result overpass the mean of related overgrowth in literature to phenytoin, about 50%, whereas the nifedipine produces GO in the proportion of 0.5 to 83% (2, 3, 7, 11, 16, 18). The wide variation in the prevalence of these studies may be attributed to variations of the population characteristics, size, sample selection and methods employed to GO evaluation (5,16).

It was not found significant relation between GO and demographic features such as age, gender, scholarship level, or profession. The income which presented initial association, after the adjust to determine the risk potential, did not maintain the 95% level of significance. Generally, there are not predilection of GO induced by races, gender, age, like demonstrated by previous study, but this fact is not consensual (3,14).

Also, the association among GO and pharmacological variables such doses, concentration, time of treatment was not observed like other studies appointed (11,16). The attempt of associate doses, plasmatic and salivary levels, drugs combinations, time of utilization with beta-blockers and phenytoin has been present in the contradictories results (3,5). It is believe that there is a minimum level of drugs to lead GO. This value could differ depending of the sensibility of the patient (responsively) (5).

There are many considerations and reports of significant correlations between the presence and severity of GO induced by drugs and presence of biofilm, calculus, periodontal pockets, needs of periodontal treatment and inefficient oral care (16,18). The bacterial biofilm had been associated with gingival and periodontal disease and have an important role associated in the control and prevention of GO (5). Nevertheless, even with high index of biofilm and CPI showed in this study, there was a lack of evidence between them with GO, like demonstrated by other studies (11). Also, even the relation between biofilm induced inflammation and GO seems to be true, the role of biofilm could be only enhance the effects of this gingival alteration, like proposed previously (10).

Even with a large prevalence of GO in the studied population, the majority did not perceived none gingival alteration. It is believed due to be mild or moderate overgrowth more frequently found, not affecting the esthetic or function in these patients. Nevertheless, even in patients who perceived the GO, less than the middle did not search a dental professional. This fact is in agreement with a epidemiological survey that affirmed the toothache such as the main cause of search for the dental attendance in Brazil (20).

The high prevalence appointed in this study to GO induced by nifedipine and phenytoin, drugs widely employed to treat the cardiovascular and neurological illness, leads to comprehend the need of approach by dental surgeons and their function in the SUS. These professionals must be stimulated to review carefully the medical history of patients who used drugs with GO inducing potential. Also, a detailed oral exam is imperative to observe such morphological alteration associated with these drugs (5).

In summary considering the analyzed data is possible to conclude that the GO prevalence is high, independent of the drug. However, it is more associated with phenytoin. There were no interactions among demographic, pharmacological, and periodontal features with GO in observed population. The high prevalence of GO in phenytoin and nifedipine users emphasized the importance of the dental surgeon in the diagnosis, control and treatment of this important side effect, mainly in the SUS.

Summary in Portuguese

Objetivo: O objetivo desse estudo foi avaliar a prevalência dos aumentos gengivais medicamentosos em usuários brasileiros de nifedipina e fenitoína e determinar a presença de fatores preditores/modificadores. **Material e Métodos:** Dados demográficos, farmacológicos e periodontais foram obtidos de 100 pacientes brasileiros usuários do SUS no Vale do Jequitinhonha que usavam nifedipina e/ou fenitoína. **Resultados:** A prevalência do aumento gengival foi elevada (86%), mas a gravidade mais comumente observada foi a leve. A prevalência foi maior em usuários de fenitoína do que de nifedipina ($p=0.01$). Não houve associação entre aumento gengival e as variáveis demográficas, farmacológicas e periodontais. **Conclusão:** A alta prevalência do aumento gengival medicamentoso entre os usuários de nifedipina e fenitoína enfatiza a importância do cirurgião dentista no diagnóstico, prevenção e controle dessa alteração.

Acknowledgements

To FAPEMIG- Foundation of Research Support of Minas Gerais State- due to financial support.

References

1. Handajani J, Santoso AL, Haniastuti T, Utoro T, Sosroseno W. Effect of nifedipine on the expression of bcl-2 protein in rat gingiva. *Clin Oral Investig*. 2003;7:56-8.
2. Sasaki T, Maita E. Increased bFGF level in the serum of patients with phenytoin-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 42-47.
3. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 217-223.
4. Glickman I, Carranza FA. *Periodontia clínica de Glickman: Prevenção, diagnóstico e tratamento da Doença Periodontal na prática da Odontologia geral*. Rio de Janeiro. 5th ed. Editora Interamericana;1983.
5. Hallmon WW, Rossmann JA. The role of drugs in the pathogenesis of gingival overgrowth. A collective review of current concepts. *Periodontol* 2000. 1999; 21: 176-96.
6. Ciantar M. Nifedipine-induced gingival overgrowth: remission following non-surgical therapy. *Dent Update*. 1996 ;23:374-7.
7. Kataoka M, Kido J, Shinohara Y. Drug-induced gingival overgrowth--a review. *Biol Pharm Bull* 2005; 28 :1817-1821.
8. Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*. 1996; 23:165-75.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos. Departamento de Assistência Farmacêutica. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME*. Brasília. Ministério da Saúde: 2008.
10. Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community-based study. *J Periodontol*.1999 ;70:63-7.

11. Barclay S, Thomason JM, Idle JR and Seymour RA. The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1992; 19:311-314
12. Nurmenniemi PK, Pernu HE, Knuutila ML. Mitotic activity of keratinocytes in nifedipine-and immunosuppressive medication-induced gingival overgrowth. *J Periodontol*. 2001;72:167–173.
13. Shouda J, Nakamoto H, Sugahara S, Okada H, Suzuki H. Incidence of gingival hyperplasia caused by calcium antagonists in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial*. 1999; 15:153-5.
14. Guimarães-Júnior J. Hiperplasia gengival medicamentosa – Parte I. *J. Epilepsy Clin. Neurophysiol*. 2007;13: 33-6.
15. IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios - Acesso e Utilização de Serviços de Saúde – 2003. Rio de Janeiro: 2005.
16. Neumann C, Willershausen-Zonnchen B, Klug C, Darius H. Clinical assessment of periodontal conditions in patients treated with nifedipine. *Eur J Med Res*. 1996; 1:273-9.
17. O'Valle F, Mesa F, Aneiros J, Gómez –Morales M, Lucena MA, Ramirez C, Revelles F, Moreno E, Navarro N, Caballero T et al. Gingival overgrowth induced by nifedipine and cyclosporin A. Clinical and morphometric study with image analysis. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 591-597.
18. Miranda J, Brunet L, Roset P, Berini L, Farre M, Mendieta C. Prevalence and risk of gingival enlargement in patients treated with nifedipine. *J Periodontol*. 2001;72:605-11.

19. Majola MP, McFadyen ML, Connolly C, Nair YP, Govender M, Laher MHE. Factors influencing phenytoin-induced gingival enlargement. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 506–512.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Coordenação Nacional de Saúde Bucal. Projeto SB Brasil 2003. Condições de saúde bucal da população brasileira 2002-2003. Resultados Principais. Brasília. Ministério da Saúde: 2004, p.51.

Table 1 – Distribution of the individuals users of phenynoin or/and nifedipine

VARIABLE	CATEGORY	n	%
Gender	Male	49	49
	Female	51	51
Skin Color	Melanoderm	44	44
	Feoderm	43	43
	Leucoderm	13	13
Profession	Retired, without defined professional or student	25	25
	Hand made Profession	60	60
	Non hand made Profession	15	15
Scholarship Level	Illiterate	8	8
	1 st grade incomplete	61	61
	1 st grade complete	15	15
	2 nd grade complete	13	13
	3 th grade complete	3	3
Familiar Mensal Income	Up to one wage	67	67
	One to two wages	22	22
	Over than two wages	11	11

according with general demographic data (n=100).

Table 2- Distribution of patients according with systemic condition referred (n=100).

Systemic Condition	n	%
Arterial Hypertension	63	63
Neuropsychiatric Disturbance	28	28
Arterial Hypertension/Neuropsychiatric Disturbance.	4	4
Arterial Hypertension/ Pectoris Angina	2	2
Without answer	3	3
Total	100	100

Table 3. – Distribution of patients according with demographic and pharmacological variables (n=100)

	Nifedipine		Phenytoin		Nifedipine and Phenytoin	
	n	%	n	%	n	%
Number of patients	62	62	37	37	01	01
Males	30	30	18	18		
Females	32	32	19	19		
Mean age (years)	53		37			
Variation (min – max)	(27-76)		(11-81)			
Standard doses	30-60 mg/day		100-300mg/day			
Mean doses	41 mg/day		180 mg/day			
Variation (min-max)	(20-100 mg/day)		(25-400 mg/day)			
Time of utilization (months-mean)	68		129			
Variation (min-max)	(12-240)		(4-516)			

Table 4 – Distribution of patients according with periodontal variables observed.

Variable	Category	Nifedipine		Phenytoin	
		n= 62/ n %		n=37/n %	
Gingival	Absent	13	21	1	2,7
Overgrowth	Mild	32	51,6	21	56,8
	Moderate	16	25,8	14	37,8
	Severe	1	1,6	1	2,7
Plaque Index	0 to 50%	12	19,4	7	19
	51 to 75%	12	19,4	10	27
	76 to 100%	38	61,2	20	54
CPI	Health	5	8,1	3	8,1
	Bleeding	8	12,9	3	8,1
	Calculus	26	41,9	13	35,1
	Pockets of 4-5 mm	17	27,4	13	35,1
	Pockets over 6 mm	6	9,7	5	13,5

Table 5 – Bivariate analysis performed to verify the association between GO, demographic, drugs, and periodontal features in users of nifedipine or phenytoin (n=100).

VARIABLE	Without overgrowth	With overgrowth	P
Age	51.4 ± 3.6	46.12 ± 1.6	0.23
Gender			
Male (%)	7	42	0.94
Female (%)	7	44	
Familiar Income			
Up to one wage (%)	6	60	0.041*
Over than one wage(%)	8	25	
Profession			
Without occupation or retired (%)	2 12	22 63	0.34
Professionally active (%)			
Scholarship			
Illetrate (%)	1	7	0.89
Non Illetrate (%)	13	79	
Type of drug			
Nifedipine (%)	13	49	0.01*
Phenytoin (%)	1	36	
Both	0	1	
Concentration			
Nifedipine Pattern	12	40	
Phenytoin Pattern	1	37	0.022*
Over than Nifedipine Pattern	1	8	
Doses			
Low	3	21	
Medium	10	48	0.48
High	1	16	
Time of treatment			
Up to three years	7	27	0.194*
Over than three years	7	57	
Plaque Index			
0 to 50%	3	16	
51 to 75%	4	18	0.74
76 to 100%	7	52	
CPI			
Without alteration	1	7	
Calculus and bleeding	8	42	0.866
Periodontal Pockets	5	36	

* Destinated to multivariate analysis

Table 6 – Multivariate analysis of Poisson verify the association between GO, demographic and drugs features in users of nifedipine or phenytoin (n=100).

Variable	Categoria	RP (CI-95%)	P
Income	Up to one wage	1.15 (0.94 – 1.40)	0.156
	Over than one wage	1.00	
Drug	Phenytoin	1.22 (1.06 – 1.42)	0.007
	Nifedipine	1.00	
Concentration	Pattern	0.92 (0.70 – 1.21)	0.547
	Over the pattern	1.00	
Time of utilization	Up to three years	0.88 (0.74 – 1.05)	0.160
	Over than three years	1.00	

4.2 – Artigo Científico 2

Gingival overgrowth induced by drugs and Idiopathic Gingival Fibromatosis: similarities associated with epithelial PCNA and α -SMA immunostaining

ABSTRACT

Gingival enlargement is a clinical condition induced by drugs such as nifedipine and phenytoin, genetic diseases, inflammatory, neoplastic and idiopathic causes. The etiopathogeny of this condition is even actually poorly understood. The aim of this study was to compare the gingival overgrowth induced by drugs (GOID) and Idiopathic Gengival Fibromatosis (IGF) according with PCNA, α -SMA immunolabeling and thickness. Gingival samples of eleven users of nifedipine and phenytoin, six of IGF and four of normal patients control were taken for the epithelial PCNA and α -SMA immunolabeling. The morphometry of thickness was also performed. In the immunohistochemical analysis, in all groups, the fibroblasts were negative to α -SMA labeling. It was possible to observe that PCNA epithelial cells were slightly more common in the IGF group but there were not statistical different comparing with other groups. Comparing the vessels counts with α -SMA positive pericyte or smooth muscular cells, there was not statistical differences among the groups, although the control group presented a discrete higher count. When the thickness analysis was performed, the GOID group presented the higher mean compared to with other two groups with evident statistical differences. In summary, we observed similarities between GOID and IGF according to PCNA epithelial cells and α SMA immunostaining. However, the epithelial thickness was higher in GOID group maybe due to reduced apoptotic influence

KEYWORDS

Phenytoin, Nifedipine, PCNA, alpha-sma.

Introduction

Gingival enlargement is a clinical condition induced by drugs, genetic diseases, inflammatory, neoplastic and idiopathic causes. Regarding gingival enlargement caused by drugs, calcium antagonists, cyclosporine and anti-seizures drugs are largely known as responsible for the connective tissue overgrowth with collagen deposition.^{1,2}

Calcium antagonists are widely used for the treatment of cardiovascular diseases in hypertensive or dialysis patients. The prevalence of gingival enlargement has been reported as 10%-20% in patients treated with calcium antagonists in the general population.¹ Nifedipine, a calcium-beta blocker, is used as a long-acting vasodilator; and one of its side effects is gingival overgrowth, characterized by an accumulation of collagen components within the gingival connective tissue and epithelial overgrowth.³⁻⁴ The prevalence of clinically significant overgrowth associated with nifedipine is about 6% of users affecting mainly males and linked straightly to inflammation, an important cofactor for the or associated with overgrowth expression.⁵ Clinically, altered gingival architecture can be disfiguring, aesthetically displeasing and cause discomfort during mastication.⁶ Gingival overgrowth first appeared in the interproximal areas, an observation which may be important for early detection, and its degree is not time and dose dependent, although there is no consensus.^{4,6} Various degrees of gingival enlargement may occur in diphenylhydantoin or phenytoin users, a drug used widely to treat epilepsy. The potential of phenytoin to induce gingival hyperplasia has been well-established. High levels of dental plaque and calculus have been reported as critical co-factors for the

development and severity of phenytoin-induced gingival enlargement. Phenytoin-induced gingival overgrowth is a very fibrotic tissue, meaning that it contains the highest proportion of fibroblastic cells and connective tissue fibers⁷⁻⁹

Idiopathic gingival fibromatosis (IGF) is a benign oral disorder characterized by enlargement of the oral gingival tissues. Sometimes, generalized gingival overgrowth may occur in both arches at birth.¹⁰ Normally, clinical examinations does not reveal increased periodontal pocket depths, besides plaque and gingival index scores were found to be in normal range. The patients are systemically healthy and were not subjected to medications, which could lead to gingival hyperplasia. Additionally, clinical appearance of the lesions does not show any signs of trauma.¹¹

Proliferating cell nuclear antigen (PCNA), a good indicator of cell proliferation, is a 36-kDa acidic nonhistone nuclear protein with an important function in DNA synthesis.^{2,12-13} Their mechanism involves G1, peaking at the G1/S phase interface, decreasing through G2, and reaching low levels in M-phase and interphase.^{2,14-15} Smooth muscle isoform of alpha-actin (α SMA) is associated with myofibroblast cells staining. A previous report showed a significant increase in the expression of the myofibroblast marker α SMA in epithelial cells from a family with hereditary gingival fibromatosis.¹⁶ In other hand, α SMA immunohistochemistry labelling had been used to label mural cells and blood vessels.¹⁷

In this context, the aim of this study was to compare the gingival overgrowth induced by drugs (GOID) and IGF regarding PCNA, α -SMA immunolabeling and ephitelial thickness.

Material and Methods

Gingival tissue samples (one per person) were taken from 11 users diagnosed with nifedipine or phenytoin-induced gingival enlargement with at least with level two of overgrowth (six men and five women; mean age, 44.65 ± 9.36 years) (GOID-Group I). Among them, six were users of nifedipine and five of phenytoin, exclusively. These samples of overgrown gingival tissue were obtained during gingivectomy procedures after oral care orientation, calculus removal and plaque control. Other group (Group II) was formed by six individuals with IGF (5 women and one man; mean age, 26.16 ± 3.12 years). In the Group II, patients did not make use of drugs associated with gingival enlargement and reported the history of ascendants and descendants with gingival enlargement. The most affected sites by gingival enlargement in this group were tuberosity (five cases), and lingual gingiva (one case). In all cases, there was not any relation between tissue enlargement and inflammatory processes. Tissue biopsies taken from lesions of four healthy participants affected by non neoplastic proliferative processes were included as control group (Group III) (3 women and one man; mean age, 66.25 ± 16.45 years). The histopathologic examination revealed in this group, four fibrous inflammatory hyperplasia affecting alveolar ridge. These procedures employed in this study were approved by Ethical Committee of State University of Montes Claros.

Immunohistochemistry and Morphometry

Immunostaining was performed using $3\mu\text{m}$ sections of paraffin-embedded of all gingival samples, fixed in 10% buffered formalin. All reactions followed standard protocols. Sections were deparaffinized and submitted to 10% ammonia hydroxide in 95% ethanol during ten minutes. Antigen retrieval was obtained by 10 mM citric acid digestion, pH 6.0, using 3 cycles of 6 min in a microwave. After that, the slides were

transferred to 10V H₂O₂, twice for 15 minutes and incubated overnight with primary antibody for PCNA (Clone P-10, Dako, Carpinteria, CA, USA, 1:3,000), and α -SMA (clone1A4, Dako, Glostrup, Denmark, 1:200) followed by LSAB-HRP Dako, Carpinteria, CA, USA). Reactions were developed with 3,3-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB, Sigma, St Louis, USA) containing and counterstained with hematoxylin. Cytoplasmic and membranous labeling was considered as positive. For PCNA quantification, both the positively stained and all negatively stained cells were counted in five sampled high-power fields (magnification X1000), immediately below the epithelial basal stratum, including parabasal layer. The percentual of positive cells was calculated based in total number of counted cells.¹⁸ The same methodology was employed to verify α -SMA positive fibroblasts in each slide. In the X400, the count of vessels which presented positiveness to α -SMA pericyte cells was performed, using five fields per slide. The measure of epithelial thickness was also performed at 100X magnification, using three references in the borders of epithelial tissue in each slide. This counts and measures were performed using the software Nikon NIS- Elements-2.35 (Nikon Corporation, Melville, USA), using the square with 34.1% of magnification.

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using the non-parametrical Wilcoxon Signed Rank Test (SPSS 15.0, Software, Chicago, USA).

Results

In the immunohistochemical analysis, in all groups, the fibroblasts were negative to α -SMA labeling. The data obtained from counts of positive PCNA cells and labeled vessels counted in the slides were tabulated and the descriptive analysis is shown in Table 1. It was observed that PCNA epithelial cells were slightly more common in the Group II but there were not statistical difference comparing with other groups (Group I-Group II, $p=0,715$; Group I- Group III, $p=0,173$; and Group II-III, $p=0,465$) . Comparing the vessels counts with α -SMA positive pericyte or smooth muscular cells, there was not statistical differences between the groups, being the Group III with a discrete higher count (Group I-Group II, $p=0,513$; Group I-Group III, $p=0,06$; and Group II-III, $p=0,107$). The Figures 1 and 2 illustrate these findings. When the epithelial thickness analysis was performed, the Group I presented the higher mean comparing with other two groups with evident statistical differences (Group I-Group II, $p=0,012$; Group I-Group III, $p=0,002$; and Group II-III, $p=0,182$). The Table 2 shows these data.

Discussion

This study demonstrated that there are similarities regarding epithelial PCNA and α -SMA immunostaining between GOID and IGF groups. In both groups, fibroblasts were negatives to α -SMA antibody indicating the non transdifferentiation to myofibroblast. ¹⁹ In a study with two families affected by Hereditary Gingival Fibromatosis (HGF), alpha-SMA-positive cells were broadly detected in the gingival tissue samples from HGF Family 2 patients. In contrast, α -SMA expression by HGF Family 1 cells was quite similar to normal gingival cells and no myofibroblasts were detected immunohistochemically. These findings may be explained due to the

different biological mechanisms that may contribute for the gingival overgrowth.¹⁶ *In vitro*, a previous report showed that TGF-beta1 induced gingival fibroblast-myofibroblast transdifferentiation, whereas IFN-gamma blocked this process.¹⁹ In other hand, connective tissue growth factor may also triggered this process but not in all cases. In GOID and IGF, our report was the first in the literature which deal with α -SMA fibroblast immunostaining. It is necessary to perform new studies, even with *in vitro* approach, to investigate if our findings are the general rule or if there are exceptions.

When blood vessels with positive alpha-SMA pericytes were counted, there were similarities in both studied groups and with the control. In fact, inflammatory process is observed in these cases, even after oral care instructions and periodontal approach in GOID.⁸⁻⁹

PCNA positive cells counts revealed similarities between the three groups. In a previous report which described the positiveness to PCNA in oral epithelium of cyclosporine users, it was showed that there were differences between the cyclosporin group and control group (normal gingiva) in regard to proliferating cell nuclear antigen and epithelial thickness.² But the same study emphasized that inflammation may contribute to increase the proliferative activity in oral gingival epithelium.² In the present study, it was used as control group an inflammatory tissue which may be naturally higher percentage of proliferation than normal tissue. Other studies have suggested that epithelial thickness in nifedipine or cyclosporine users is associated with increased mitotic activity in the oral epithelium, maybe controlled by levels of keratinocytod growth factor.²⁰⁻²¹

Curiously, in our study, the GOID group (I) presented, in mean, more evident epithelial thickening than other groups. A previous analysis showed that the

thickness of the oral epithelium in nifedipine-medicated patients was 5 to 10 times greater than that of healthy controls.²² Maybe an important mechanism is a reduced apoptotic index confirmed at fibroblast level in these overgrowths but not promptly studied in the epithelial tissue. The inflammation led to an increase in apoptosis in 'non overgrowth' control gingiva, and inflammation similarly appeared to stimulate apoptosis within the context of gingival overgrowth, but to a lesser degree.⁸ Other interesting study showed in hereditary gingival fibromatosis that the epithelial papilla tips showed increased number of proliferating cells and elevated expression of EGF and EGFr. There was a correlation between the proliferative potential of epithelial cells and the expression of EGF or EGFr only in the epithelial papilla tips of HGF gingiva.²³

In conclusion, we observed similarities between GOID and IGF according to PCNA epithelial cells and α SMA immunostaining. However, the epithelial thickness was higher in GOID groups, maybe due to reduced apoptotic influence.

References

1. Shouda J, Nakamoto H, Sugahara S, Okada H, Suzuki H. Incidence of gingival hyperplasia caused by calcium antagonists in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 1999;15:153-5.
2. Bulut S, Uslu H, Ozdemir BH, Bulut OE. Analysis of proliferative activity in oral gingival epithelium in immunosuppressive medication induced gingival overgrowth. *Head Face Med.* 2006; 2: 13.
3. Shimizu Y, Kataoka M, Seto H, Kido J, Nagata T. Nifedipine induces gingival epithelial hyperplasia in rats through inhibition of apoptosis. *J Periodontol.* 2002; 73:861-7.
4. Fu E, Nieh S, Hsiao CT, Hsieh YD, Wikesjo UM, Shen EC. Nifedipine-induced gingival overgrowth in rats: brief review and experimental study. *J Periodontol.* 1998;69:765-71.
5. Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community-based study. *J Periodontol.* 1999 ;70:63-7.
6. Bullon P, Machuca G, Martinez-Sahuquillo A, Rios JV, Rojas J, Lacalle JR. Clinical assessment of gingival hyperplasia in patients treated with nifedipine. *J Clin Periodontol.* 1994 ;21:256-9.
7. Lucchesi JA, Cortelli SC, Rodrigues JA, Duarte PM. Severe phenytoin-induced gingival enlargement associated with periodontitis. *Gen Dent.* 2008; 56:199-203.
8. Kantarci A, Black SA, Xydas CE, Murawel P, Uchida Y, Yucekal-Tuncer B, *et al.* Epithelial and connective tissue cell CTGF/CCN2 expression in gingival fibrosis. *J Pathol* 2006: 210:59–66.

9. Uzel MI, Kantarci A, Hong HH, Uygur C, Sheff MC, Firatli E, *et al.* . Connective tissue growth factor in drug-induced gingival overgrowth. *J Periodontol* 2001;72:921–931.
10. Lobão DS, Silva LC, Soares RV, Cruz RA. Idiopathic gingival fibromatosis: a case report. *Quintessence Int.* 2007; 38(8):699-704.
11. Akca AE, Ortakoğlu K, Pıkdöken L, Deveci S. Histopathological evaluation of five unusual gingival enlargement cases. *Mil Med.* 2005;170:986-90.
12. Hall PA, Levison DA, Woods AL, Yu CC, Kellock DB, Watkins JA *et al.* Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunolocalization in paraffin sections: An index of cell proliferation with evidence of deregulated expression in some neoplasms. *JPathol.* 1990;162:285–294.
13. Kurki P, Vanderlann M, Dolbeare F, Gary J, Tan EM. Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) cyclin during the cell cycle. *Exp Cell Res.* 1986;166:209–219.
14. Celis JE, Celis A. Cell cycle-dependent variations in the distribution of the nuclear protein cyclin proliferating cell nuclear antigen in cultured cells: Subdivision of S phase. *Proc Natl Acad Sci (USA).* 1985;82:3262–3266.
15. Casasco A; Casasco M, Calligora A; Reguzzoni M; Marrone G; Romeo E. Localization of proliferating cell nuclear antigen-immunoreactivity in human dental pulp and gingiva. *Bull Group Int Rec Sci Stomatol Odontol.* 1996;39:199681–85.
16. Bitu CC, Sobral LM, Kellermann MG, Martelli-Junior H, Zecchin KG, Graner E, Coletta RD. Heterogeneous presence of myofibroblasts in hereditary gingival fibromatosis. *J Clin Periodontol.* 2006;33:393-400.

17. Hughes S, Gardiner T, Baxter L, Chan-Ling T. Changes in pericytes and smooth muscle cells in the kitten model of retinopathy of prematurity: implications for plus disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:1368-79.
18. Bonan PR, Kaminagakura E, Pires FR, Vargas PA, Almeida O. Histomorphometry and immunohistochemical features of Grade I (WHO) oral mucositis during radiotherapy of the head and neck cancer. *Oral Dis* 2007; 13:170-176.
19. Sobral LM, Montan PF, Martelli-Junior H, Graner E, Coletta RD. Opposite effects of TGF-beta1 and IFN-gamma on transdifferentiation of myofibroblast in human gingival cell cultures. *J Clin Periodontol.* 2007;34:397-406.
20. Nurmenniemi PK, Pernu HE, Knuutila ML. Mitotic activity of keratinocytes in nifedipine-and immunosuppressive medication-induced gingival overgrowth. *J Periodontol.* 2001;72:167–173.
21. Swarga JD, Mohamed HP, Irwin O. Upregulation of keratinocyte growth factor in cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *J Periodontol.* 2001;72:745–752.
22. Ramon Y, Behar S, Kishon Y, Elberg IS. Gingival hyperplasia caused by nifedipine-a preliminary report. *Int J Cardiol.* 1984;5:195–204.
23. Araujo CS, Graner E, Almeida OP, Sauk JJ, Coletta RD. Histomorphometric characteristics and expression of epidermal growth factor and its receptor by epithelial cells of normal gingiva and hereditary gingival fibromatosis. *J Periodontal Res.* 2003;38:237-41.

Table 1. Positiveness to PCNA epithelial positive cells and α sma labeling vessels according to groups.

Group	PCNA positive cells (%) mean	α sma vessels mean
I (GOID)	48.5436 ^a , \pm 17.16060	8.6545 ^a , \pm 5.21472
II (IGF)	68.2633 ^a , \pm 18.35886	9.0333 ^a , \pm 4.05551
III (Control)	49.8275 ^a , \pm 18.06702	13.9500 ^a , \pm 6.17699

Table 2. Measures of mean of thickness according to groups

Group	Thickness mean
I (GOID)	467.8270 ^a , \pm 120.96980
II (IGF)	393.5894 ^b , \pm 75.83236
III (Control)	296,0783 ^b , \pm 106.00089

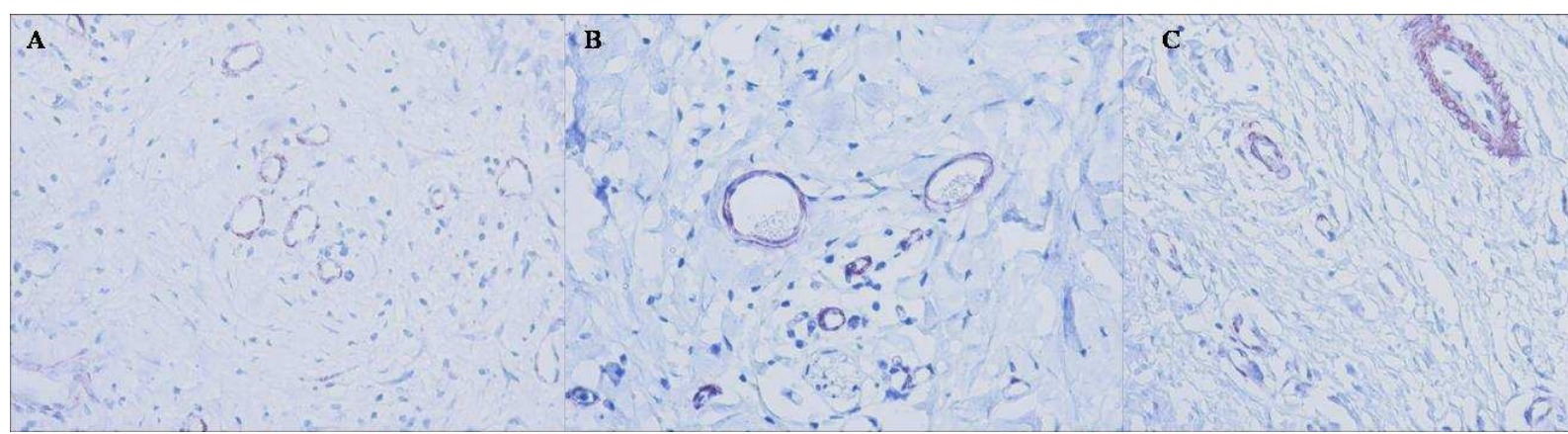


Figure 1. Negativeness to α sma immunolabeling by fibroblasts in Groups I (GOID) (A), II (IGF) (B), and III (control). It was possible to view positiveness to pericytes in all groups.

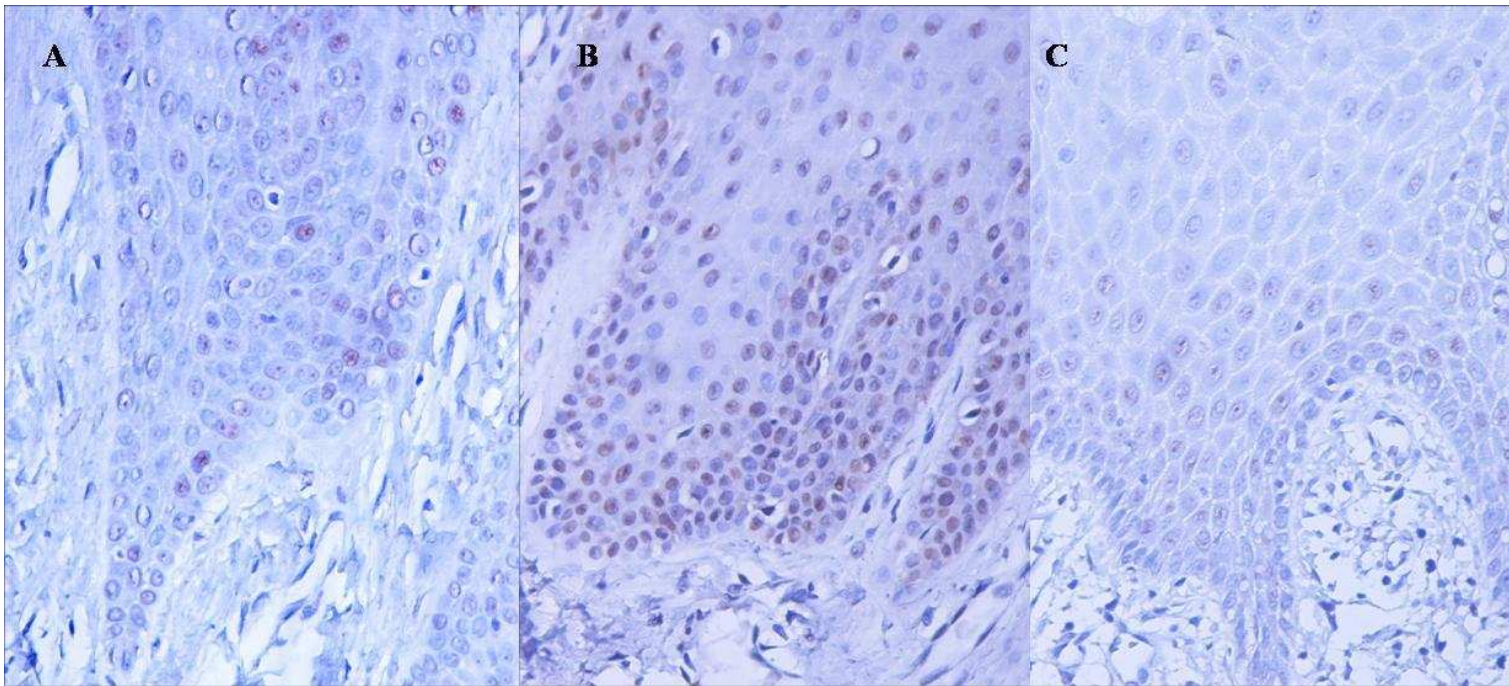


Figure 2. Immunolabeling to PCNA in epithelial tissue in Groups I (GOID) (A), II (IGF) (B), and III (control). It was possible to show a slightly higher positiveness to Group II but without statistical significance.

4.2 – Artigo Científico 3

O impacto da saúde bucal na qualidade de vida de usuários do Sistema Único de Saúde que fazem uso contínuo de nifedipina e fenitoína em Diamantina, Minas Gerais

RESUMO

O aumento gengival medicamentoso é uma alteração associada ao uso contínuo de alguns medicamentos, como a nifedipina e fenitoína. Este estudo teve por objetivo a avaliação da presença e impacto do aumento gengival na qualidade de vida de usuários do Sistema Único de Saúde que faziam uso continuado destes medicamentos em Diamantina – MG. Foram aplicados 152 questionários em indivíduos edêntulos e não-edêntulos abrangendo aspectos gerais, condição médica e odontológica e informações relacionadas ao uso de medicamentos. Avaliações clínicas, incluindo a análise do aumento gengival, foram feitas por um avaliador calibrado pelo teste-reteste. O impacto da Saúde Bucal na qualidade de vida foi avaliado através do OHIP-14, apresentando um valor médio de impacto de 4,49 pontos. Os resultados desta análise demonstraram que 43% dos indivíduos avaliados tinham aumento gengival. Houve correlação significativa entre o OHIP, a idade e profissão dos indivíduos avaliados, bem como com a presença de dentes e com o aumento gengival ($p < 0,05$). O aumento gengival apresentou correlação com 8 dos 14 itens do OHIP, demonstrando afetar 5 das 7 dimensões avaliadas. A alta ocorrência do aumento gengival entre usuários de nifedipina e fenitoína e o impacto desta alteração na qualidade de vida enfatiza a importância do desenvolvimento de estratégias para avaliação e controle da Saúde Bucal desses pacientes.

Palavras Chave

Nifedipina, Fenitoína, OHIP-14.

ABSTRACT

The gingival overgrowth induced by drug is an alteration associated with the continuous use of some medicines, as nifedipine and phenytoin. This study aimed to evaluate the presence and impact of the gingival overgrowth in the quality of life in people assisted by the Unique System of Health who made continued use of these drugs at Diamantina - MG. 152 questionnaires were applied to dentate and non dentate individuals enclosing general aspects, medical and dental condition and information related to the medicine use. Clinical evaluations, including the analysis of the gingival overgrowth was made by an appraiser calibrated for the retest-test. The impact of the oral health in the quality of life was evaluated through the OHIP-14, having presented an average value of impact of 4.49 points. The results of this analysis showed that 43% of examined individuals had gingival overgrowth. It was also demonstrated a significant association between the OHIP with the age and profession of the evaluated individuals, as well as with the tooth presence and the gingival overgrowth ($p < 0.05$). The gingival overgrowth presented correlation with 8 of the 14 item of the OHIP, demonstrating to affect 5 of the 7 evaluated dimensions. The high occurrence of the gingival overgrowth between users of nifedipine and phenytoin and the impact of this alteration in the quality of life emphasize the importance of the development of strategies for evaluation and control of the oral health of these patients.

Keywords

Nifedipine, Phenytoin, OHIP-14.

Introdução

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), qualidade de vida é considerada “a percepção dos indivíduos sobre sua posição na vida, no contexto da cultura e dos sistemas dos valores em que vivem e com relação a seus objetivos, expectativas, padrões e interesses”. É possível considerar, dessa forma, cinco domínios principais da qualidade de vida: saúde e bem-estar, relacionamentos interpessoais, a comunidade e presença familiar, crescimento pessoal, dignidade e amor-próprio¹.

A OMS desenvolveu instrumentos genéricos para medir a qualidade de vida,^{1,2} instrumentos estes direcionados à avaliação de dimensões normalmente afetadas por vários problemas de saúde.² Entretanto, a necessidade de determinar a repercussão integral de alterações presentes na cavidade bucal levou ao desenvolvimento dos instrumentos de avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde bucal, que vêm sendo utilizados com frequência cada vez maior em pesquisas odontológicas.² Dentre estes, destacam-se o OHIP-49 (Perfil do Impacto da Saúde Bucal), composto de 49 questões que abrangem diversos domínios afetados pelo processo patológico e sua versão mais curta, o OHIP – 14.^{3,14}

A associação de indicadores clínicos e subjetivos define uma avaliação multi-dimensional das condições de saúde bucal, na medida em que os indicadores de qualidade de vida procuram demonstrar de que modo, possíveis alterações na saúde bucal podem interferir na vida normal dos indivíduos.¹⁶

A avaliação do efeito de doenças e outras condições bucais no âmbito social pode ainda ser valiosa na pesquisa, planejamento de ações e atuação dos serviços de saúde.¹⁹

Por sua vez, o aumento gengival (AG) medicamentoso é um termo clinicamente usado para identificar um crescimento volumétrico da gengiva decorrente do acúmulo de componentes fibrosos no tecido conjuntivo⁵. Dentre os fatores relacionados à etiologia deste aumento, está o uso contínuo de alguns medicamentos, tais como a nifedipina, usada no controle da hipertensão arterial, e a fenitoína, usada no controle de crises convulsivas.⁴⁻⁷

O AG induzido por esses medicamentos é caracterizado por um crescimento inicial da papila interdental e freqüentemente acompanhado por um adensamento da gengiva marginal. Comumente é generalizado, mas é mais grave nas regiões anteriores, superior e inferior.⁹ O aumento é crônico e avança lentamente em tamanho, podendo causar defeitos estéticos significativos, desfavorecer a mastigação e agravar a higiene oral, possibilitando uma maior suscetibilidade à cárie e doença periodontal.^{8,9,10}

A prevalência desse tipo de alteração gengival varia grandemente, entretanto a prevalência relacionada ao uso da fenitoína é de aproximadamente 50%,¹⁵ e o AG induzido pela nifedipina pode afetar uma proporção de 6 a 83% dos usuários.^{11,12,13,14}

Considerando a alta prevalência do aumento gengival induzido por estes medicamentos e a carência de estudos que avaliam o impacto deste tipo de alteração sobre as atividades diárias destes indivíduos, este estudo teve por objetivo avaliar o estado de saúde bucal quanto à presença do aumento gengival e sua relação com a qualidade de vida em pacientes usuários do Sistema único de Saúde (SUS) que fazem uso contínuo de nifedipina e fenitoína, no município de Diamantina, estado de Minas Gerais, Brasil.

2 – População e Métodos

Diamantina é um município localizado no Vale do Jequitinhonha, com 44.746 habitantes.²¹ A Secretaria Municipal de Saúde deste município, através do programa de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde (SUS), distribui aos seus usuários medicamentos considerados essenciais²⁰ no tratamento e controle de enfermidades, dentre esses, a nifedipina e fenitoína. A população deste estudo foi constituída por pacientes usuários de nifedipina e fenitoína que recebiam medicamentos pela Farmácia da Atenção Básica do SUS, cuja relação foi obtida a partir de dados relacionados ao controle e distribuição deste serviço. Foram avaliados 152 pacientes, sendo 108 usuários de nifedipina, 43 de fenitoína e 1 paciente que fazia associação de ambos. O número inicial de pacientes elencados para participarem deste estudo foi de 395. Entretanto, houve perdas devido à fatores como a desatualização do endereço, migração, óbito e não utilização dos medicamentos. Apenas 13 indivíduos se recusaram a participar da avaliação.

Este estudo recebeu a aprovação do Comitê de ética da Universidade Estadual de Montes Claros, através do Protocolo número 678 de julho de 2007. Um termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por cada paciente antes de todos os procedimentos de investigação.

Foram considerados critérios de exclusão a não adesão ao termo de consentimento esclarecido, indivíduos menores de 12 anos, pacientes que apresentaram o uso irregular ou há menos de 3 meses das medicações avaliadas, assim como aqueles que faziam uso concomitante de outras drogas que poderiam induzir o aumento gengival.

Os indivíduos foram contatados em suas residências e convidados a participarem da pesquisa. Os mesmos responderam a uma entrevista, realizada por 03 acadêmicas de odontologia, previamente treinadas e calibradas. Além dos dados demográficos, uma completa história médica foi obtida de cada paciente, incluindo dados sobre a dose e duração do tratamento com nifedipina e/ou fenitoína.

Todos os pacientes, dentados e edêntulos, responderam às questões do questionário OHIP-14 através de entrevista, antes do exame intra-bucal, para avaliar se as alterações de saúde bucal, inclusive um possível aumento gengival, interferiram na qualidade de vida nos últimos 6 meses.

Avaliação Clínica do Aumento Gengival

A presença de AG foi avaliada por apenas um examinador previamente calibrado e cego quanto à medicação dos pacientes. A análise teste reteste validou a verificação desse examinador através do teste Kappa ($p < 0,05$).

O AG foi avaliado clinicamente em cada paciente dentado, segundo metodologia proposta por Ellis (1999),¹⁷ usando uma escala de 4 pontos (0= sem aumento, 1=aumento discreto detectado sem envolvimento da coroa, 2=aumento moderado com aumento da papila interdental e ligeiro aumento sobre a superfície da coroa dos dentes, 3= aumento marcante envolvendo a superfície coronal dos dentes). Na análise clínica, as áreas vestibulares e palatinas ou linguais dos 12 dentes anteriores foram analisadas e obtido o escore (0 a 3 para cada dente). Na ausência de dentes a papila adjacente a área edêntula foi considerada na classificação. Nos pacientes edêntulos, a normalidade do contorno e volume do rebordo gengival foi avaliada clinicamente.

Posteriormente, para otimizar a análise dos dados deste estudo, o aumento gengival foi categorizado apenas 2 escores : presença ou ausência.

Todos os pacientes dentados examinados foram encaminhados para profilaxia profissional e aqueles classificados como portadores de AG moderado e/ou marcante foram encaminhados para terapia cirúrgica do aumento gengival.

Análise Estatística

A análise dos resultados incluiu medidas descritivas e análise comparativa. A normalidade da distribuição das medidas de qualidade de vida foram testadas através do teste *one-sample Kolmogorov-Sminorv* e não demonstraram uma distribuição normal. ($p < 0,05$)

Para calcular o impacto da saúde bucal na qualidade de vida (ISBQV) através do OHIP-14, utilizou-se o chamado “método aditivo”; no qual as 14 respostas foram codificadas segundo uma escala de 5 pontos, variando de 0 para “nunca” até 4 para “sempre”, e todos os valores atribuídos às respostas foram somados. Dessa forma, tais pontuações poderiam variar de 0 a 56.^{18,19,25} Quanto maior a pontuação, maior a percepção do impacto da saúde bucal pelos examinados.²⁵

Testes estatísticos não paramétricos foram utilizados na análise comparativa entre as variáveis demográficas e OHIP, aumento gengival e OHIP, dentição e OHIP e tipo de medicamento de uso contínuo e OHIP (teste Kruskal-Wallis para três ou mais amostras e o teste Mann-Whitney para duas amostras). O teste de correlação de Spearman foi usado para verificar a correlação entre o AG e os itens do OHIP.

3 Resultados

Dos 152 indivíduos analisados (idade média: $53,59 \pm 15,84$ anos) 61,2% eram mulheres, 100 (66%) apresentavam dentes naturais e 52 (34%) eram totalmente edêntulos. A idade mínima foi de 13 anos e a máxima de 91 anos. A maioria dos pacientes 108 (71%) era usuária de nifedipina, enquanto 43 (28%) faziam uso contínuo de fenitoína e apenas 1 paciente usava simultaneamente os dois medicamentos. A tabela 1 mostra os principais dados demográficos da população estudada.

Tabela 1 – Características demográficas da população estudada.

VARIÁVEL	CATEGORIA	n	%	
Gênero	Feminino	93	61,2	
	Masculino	59	38,8	
Idade	12-19	25	16,3	
	20-35	27	17,6	
	36-64	49	32	
	65 +	52	34	
Cor da pele	Melanoderma	67	44,1	
	Feoderma	62	40,8	
	Leucoderma	23	15,1	
Profissão	Aposentado,sem profissão definida ou estudantes	85	55,9	
	Ativos profissionalmente	67	44,1	
Escolaridade	Analfabetos	17	11,2	
	1º grau incompleto	100	65,8	
	1º grau completo	18	11,8	
	2º grau completo	14	9,2	
3º grau completo	3	2		
	Renda familiar	Até 1 salário	109	71,7
		Acima de 1 salário	43	28,3

O aumento gengival foi diagnosticado em 86 (43%) dos pacientes examinados, todos eles dentados. Não houve aumento gengival clinicamente detectado nos pacientes edêntulos.

Observou-se uma variação individual de 0 a 42 pontos para o OHIP-14 (máximo possível:56), com 37,5% dos indivíduos com total de pontos 0, referente à ausência de qualquer impacto negativo da saúde bucal em sua qualidade de vida. A média foi de $4,49 \pm 6,75$ pontos.

A Tabela 2 mostra a distribuição das respostas obtidas para cada impacto, medidas pelo OHIP. De modo geral, pode-se constatar a percepção, por parte dos indivíduos, de um baixo impacto da saúde bucal em sua qualidade de vida, já que a média dos impactos variaram de 0,03 a 0,86. O item que demonstrou maior impacto foi a preocupação e a dor sentidas devido à problemas bucais, manifestada por 34,2% e 32,2% dos participantes, respectivamente. Outros itens demonstraram algum impacto como incômodo na alimentação (25,7%), inibição (21,7%) e estresse (17,1%). Os itens que apresentaram menor impacto foram relacionados à total incapacidade na realização de suas atividades diárias (1,3%), interrupção da alimentação (4,6%) e dificuldade em pronunciar alguma palavra (6%).

Tabela 2 – Estatística descritiva do impacto relatado para cada item do OHIP (Perfil do Impacto da Saúde Bucal) entre os usuários de nifedipina e fenitoína

IMPACTOS INVESTIGADOS	FREQUÊNCIA										média	Desvio padrão
	0		1		2		3		4			
	(nunca) n	%	(raramente) n	%	(as vezes) n	%	(repetidamente) n	%	(sempre) n	%		
Dificuldade pronúncia	143	94,1	4	2,6	3	2	1	0,7	1	0,7	0,11	0,51
Interferência no paladar	136	89,5	5	3,3	7	4,6	0	0	4	2,6	0,23	0,767
Dor	103	67,8	17	11,2	21	13,8	4	2,6	7	4,6	0,65	1,10
Incômodo na alimentação	113	74,3	13	8,6	19	12,5	2	1,3	5	3,3	0,51	0,99
Preocupação	100	65,8	12	7,9	17	11,2	7	4,6	16	10,5	0,86	1,37
Estresse	126	82,9	8	5,3	12	7,9	4	2,6	2	1,3	0,34	0,83
Prejuízo na alimentação	133	87,5	4	2,6	11	7,2	3	2	1	0,7	0,26	0,73
Interrupção da alimentação	145	95,4	3	2	2	1,3	2	1,3	0	0	0,09	0,43
Dificuldade para relaxar	134	88,2	6	3,9	8	5,3	3	2	1	0,7	0,23	0,69
Inibição	119	78,3	5	3,3	17	11,2	1	0,7	10	6,6	0,54	1,14
Irritação com outras pessoas	133	87,5	7	4,6	8	5,3	0	0	4	2,6	0,26	0,78
Dificuldade na realização de atividades diárias	136	89,5	6	3,9	7	4,6	1	0,7	2	1,3	0,20	0,67
Sentiu a vida piorar	138	90,8	7	4,6	3	2	1	0,7	3	2	0,18	0,68
Total incapacidade na realização das atividades diárias	150	98,7	1	0,7	0	0	1	0,7	0	0	0,03	0,25

Ao se avaliar o ISBQV em relação à idade dos indivíduos examinados e OHIP, foi observada uma associação significativa ($p=0,002$) entre ambos; com as maiores médias de impacto nas camadas mais jovens da população.

Embora a maioria da população (65,8%) avaliada apresentasse um baixo nível de escolaridade (1º grau incompleto), a maior média de impacto (6,39%) da Saúde bucal foi observada nos indivíduos que possuíam o 1º grau completo. Entretanto, não foi estatisticamente significativa a relação entre escolaridade e o OHIP, assim como entre a renda e o OHIP.

Apesar de o AG ter demonstrado estar associado ao impacto da Saúde bucal medido pelo OHIP ($p= 0,001$), o tipo de medicamento utilizado não demonstrou essa mesma correlação.

A presença de dentes nos indivíduos examinados coincidiu com uma maior média de impacto e um maior valor máximo apresentado pelos examinados. A associação entre a dentição e a percepção do impacto foi estatisticamente significativa ($p=0,001$). As análises descritivas e comparativas entre algumas variáveis do estudo e o OHIP encontram-se relacionadas na tabela 3.

Ao se verificar a correlação do AG com os diversos aspectos avaliados pelo OHIP, obteve-se uma correlação estatisticamente significativa nos seguintes itens: interferência no paladar, dor, incômodo na alimentação, preocupação, estresse, prejuízo na alimentação, dificuldade para relaxar e inibição. (Tabela 4)

Tabela 3 – Distribuição da população quanto às medidas do Perfil do Impacto de Saúde Bucal (OHIP-14) em relação às características demográficas, medicamentosas e clínicas

Variável	Categoria	Medidas Descritivas				Desvio padrão	valor P
		mínimo	máximo	mediana	média		
Idade (anos)	12 a 19	,00	19,00	4,50	5,42	5,77	0,002*
	20 a 35	,00	33,00	4,00	6,88	7,61	
	36 a 64	,00	42,00	2,00	4,04	7,29	
	65 +	,00	27,00	0,00	3,23	5,93	
Escolaridade	Analfabeto	,00	8,00	1,00	1,65	2,32	0,314
	I grau incompleto	,00	42,00	2,00	4,52	6,73	
	I grau completo	,00	33,00	2,50	6,39	9,29	
	II ou III grau completo	,00	22,00	3,00	5,12	6,29	
Renda familiar	Até 1 salário mínimo	,00	42,00	2,00	4,12	6,41	0,475
	Acima de 1 salário mínimo	,00	27,00	2,00	5,42	7,54	
Profissão	Sem profissão ou aposentado	,00	42,00	1,00	4,13	7,07	0,048*
	Ativo profissionalmente	,00	33,00	2,00	4,94	6,34	
Aumento gengival	Sem aumento	,00	23,00	,00	2,37	4,02	0,001*
	Com aumento	,00	42,00	3,00	5,86	7,72	
Dentição	Com dentes	,00	42,00	2,50	5,78	7,74	0,001*
	Edêntulo	,00	12,00	0,00	2,00	3,03	
Tipo de medicamento em uso contínuo	Nifedipina	,00	42,00	1,50	4,28	6,92	0,221
	Fenitoína	,00	27,00	2,00	5,05	6,43	

* Valores estatisticamente significantes

Tabela 4 – Correlação entre os impactos medidos pelo OHIP-14 e o aumento gengival na população estudada

IMPACTO INVESTIGADO	AUMENTO GENGIVAL	
	Coeficiente de correlação	Valor de P
Dificuldade pronúncia	0,102	0,213
Interferência no paladar	0,211	0,010*
Dor	0,223	0,006*
Incômodo na alimentação	0,214	0,009*
Preocupação	0,178	0,030*
Estresse	0,236	0,004*
Prejuízo na alimentação	0,161	0,049*
Interrupção da alimentação	0,067	0,414
Dificuldade para relaxar	0,280	0,001*
Inibição	0,252	0,002*
Irritação com outras pessoas	0,082	0,320
Dificuldade na realização de atividades diárias	0,115	0,161
Sentiu a vida piorar	0,128	0,118
Total incapacidade na realização das atividades diárias	0,102	0,216

* Valores estatisticamente significantes

4 – Discussão

Assim como a morbidade e mortalidade são fortemente influenciadas por fatores tais como idade, gênero e nível sócio-econômico, também a saúde bucal pode sofrer a interferência destes fatores.²⁴ Embora neste estudo a escolaridade e a renda não tenham demonstrado associação significativa com o ISBQV medido pelo OHIP -14, esta associação foi observada entre a idade e a profissão (presença ou ausência). Em relação à idade, foram observadas maiores médias de impacto nas camadas mais jovens da população. Dados de outros países demonstram que o ISBQV diminui com o incremento da idade,¹⁸ podendo ser uma tendência relativa à idade. Como a população alvo deste estudo compreendia indivíduos usuários de um sistema público de saúde, incluiu principalmente uma parcela da população considerada de baixa renda. Deste modo, não houve grande variabilidade do padrão sócio-educacional, não permitindo portanto, a comparação entre indivíduos de diferentes classes sociais. Estudos recentes encontraram correlação entre níveis de percepção mais elevados do OHIP e maior padrão sócio econômico educacional, sugerindo que classes sociais mais altas possam ser mais críticas quanto à percepção de saúde bucal.^{27,31} Alguns autores, entretanto, consideram as alterações dentárias preditores mais fortes do ISBQV que os fatores sócio-demográficos.²⁴

O OHIP é um instrumento amplamente utilizado para medir a percepção dos indivíduos sobre o impacto social das alterações bucais. Suas questões abrangem sete dimensões : limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, incapacidade física, incapacidade psicológica, incapacidade social e desvantagem social. As dimensões são hierarquicamente ordenadas de forma que capturam

impactos gradualmente mais prejudiciais à qualidade de vida das pessoas.²² Apresenta ainda, um componente interno que focaliza a consciência da limitação ou desconforto e outro externo, que avalia as experiências inter-pessoais e sociais.²³ Tem sido aplicado em indivíduos dentados e edêntulos,²⁶ embora tenha sido proposta uma versão exclusiva para edêntulos.³

De modo geral, pôde-se constatar neste estudo uma baixa percepção por parte dos indivíduos do ISBQV, representada pela média de todos os itens respondidos, que variou de 0,03 a 0,86. Entretanto, 41% dos indivíduos avaliados relataram considerável impacto, por responderem “repetidamente/sempre” em pelo menos uma questão. Este percentual é inferior aos 75% de impacto encontrado em um estudo sobre ISBQV da doença periodontal em diabéticos,²⁷ e superior aos 22% relatado em outro estudo sobre doença periodontal.³¹

Considerando as dimensões avaliadas pelo OHIP - 14, a que demonstrou maior impacto referiu-se ao desconforto psicológico manifestado pela preocupação com problemas bucais; seguida da dor e incômodo na alimentação (dor física). A incapacidade psicológica manifestada pela inibição diante de outras pessoas também teve algum grau de impacto. Este resultado se assemelha aos encontrados em alguns estudos^{29,31} e sugere que, não apenas o bom funcionamento físico, mas também experiências agradáveis da vida, tais como o relaxamento e a interação social, podem ser afetadas pelas condições bucais dos indivíduos.³⁰

As dimensões que apresentaram menor impacto foram relacionadas à desvantagem social refletida pela total incapacidade na realização de suas atividades diárias, incapacidade física e limitação funcional.

O aumento gengival mostrou uma prevalência elevada (43%), restringiu-se aos pacientes dentados e associou-se de forma significativa ao ISBQV. Não há

relatos na literatura sobre a influência do AG no ISBQV, o que torna impossível a comparação deste com outros estudos.

Os medicamentos de utilização contínua pelos pacientes examinados, nifedipina e fenitoína, não demonstraram correlação significativa com o OHIP, ao contrário da dentição, pois a associação entre a presença ou ausência de dentes e a percepção do impacto foi estatisticamente significativa ($p=0,001$). Como o AG se restringiu aos indivíduos dentados, pode-se supor uma influência deste no impacto relatado pelos participantes deste estudo.

Ao se verificar a correlação do AG com as questões levantadas pelo OHIP-14, obteve-se uma correlação significativa em 8 dos 14 itens avaliados: interferência no paladar, dor, incômodo na alimentação, preocupação, estresse, prejuízo na alimentação, dificuldade para relaxar e inibição. Ou seja, neste estudo o AG teve impacto significativo sobre 5 das 7 dimensões medidas pelo OHIP: limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, incapacidade física e incapacidade psicológica.

Embora os resultados deste estudo não possam ser generalizados, devido ao reduzido tamanho da amostra, estes achados procuram ilustrar a importância da avaliação subjetiva da Saúde bucal e como os indicadores subjetivos podem ser utilizados como mais um instrumento da avaliação destas condições, complementares aos indicadores clínicos, pelo modo como conseguem captar as necessidades relatadas pelos indivíduos.³²

O AG medicamentoso é um efeito indesejado associado ao uso continuado de medicamentos amplamente utilizados na população, que pode afetar esteticamente, funcionalmente e como verificado neste estudo, influenciar a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Dessa forma, a qualidade de vida é reconhecida cada vez mais como um indicador válido, apropriado, e significativo da necessidade de serviços e do resultado da intervenção na pesquisa e na prática da saúde pública contemporânea.^{28,31}

5 - Conclusão

Os resultados deste estudo mostraram uma elevada prevalência do aumento gengival na população avaliada, associada ao uso de nifedipina e fenitoína e restrita aos indivíduos dentados. Foi observado um relativo impacto da Saúde Bucal na qualidade de vida desses indivíduos, correlacionado de forma significativa ao aumento gengival, indicando a necessidade de se definirem estratégias públicas de avaliação e controle da Saúde Bucal dirigidas aos usuários destes medicamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Alleyne GAO. Health and the quality of life. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*. 2001; 9(1):1-6.
- 2 - Castro RAL, Portela MC, Leão AT. Adaptação transcultural de índices de qualidade de vida relacionada à saúde bucal. *Cad. Saúde Pública*. Out 2007; 23(10):2275-2284.
- 3 - Souza RF, Patrocínio LA, Pero AC, Marra J & Compagnoni MA. Reliability and validation of a Brazilian version of the Oral Health Impact Profile for assessing edentulous subjects *Journal of Oral Rehabilitation*. 2007; 34: 821–826.
- 4 - Handajani J, Santoso AL, Haniastuti T, Utoro T, Sosroseno W. Effect of nifedipine on the expression of bcl-2 protein in rat gingiva. *Clin Oral Investig*. 2003;7: 56-8.
5. Lin K, Guilhoto LMMF, Yacubian EMT. Drug-induced Gingival Enlargement – Part II - Antiepileptic Drugs: Not Only Phenytoin is Involved. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2007; 13(2):83-88.
- 6 - Rees TD. Drugs and oral disorders. *Periodontology* 2000. 1998; 18: 21-36
7. Martelli Júnior H, Santos Filho FL, Lima AFM. Incidência de aumentos gengivais medicamentosos em pacientes neuropsiquiátricos. *JBE*. 2002; 3 (8): 46-49.
8. Ciantar M. Nifedipine-induced gingival overgrowth: remission following non-surgical therapy. *Dent Update*. 1996 ; 23:374-7.
9. Hallmon WW, Rossmann JA. The role of drugs in the pathogenesis of gingival overgrowth. A collective review of current concepts. *Periodontol* 2000. 1999; 21: 176-96.
10. Sakagami G, Sato E, Sugita Y, Kosaka T, Kubo K, Maeda H, et al. Effects of nifedipine and interleukin-1a on the expression of collagen, matrix metalloproteinase-

- 1, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human gingival fibroblasts. *J Periodont Res* 2006; 41: 266–272.
11. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 2000; 27: 217-223.
12. Walsh P, Haäkkinen L, Pernu H, Knuuttila M, Larjava H. Expression of fibronectin-binding integrins in gingival epithelium in drug-induced gingival overgrowth. *J Periodont Res.* 2007; 42: 144–151.
13. Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community-based study. *J Periodontol.* 1999 ;70: 63-7.
14. Johnson RB. Synergistic enhancement of collagenous protein synthesis by human gingival fibroblasts exposed to nifedipine and TNF-alpha in vitro. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32: 408-13.
15. Sasaki T, Maita E. Increased bFGF level in the serum of patients with phenytoin-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 42-47.
16. Biazevic MGH, Rissotto RR, Michel-Crosato E, Mendes LA, Mendes MOM. Relationship between oral health and its impact on quality of life among adolescents. *Braz Oral Res.* 2008; 22(1):36-42
17. Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community-based study. *J Periodontol.* 1999;70:63-7.
18. Steele JG, Sanders AE, Slade GD, Allen PF, Lahti S, Nuttall N, et al. How do age and tooth loss affect oral health impacts and quality of life? A Study comparing two national samples. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2004; 32:107-14.
19. de Oliveira BH, Nadanovsky P. Psychometric properties of the Brazilian version

of the Oral Health Impact Profile—short form. *Community Dent Oral Epidemiol.*

2005; 33: 307–14.

20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnológica e Insumos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME. Ministério da Saúde: 2008

21. IBGE cidade@ [homepage na internet].IBGE(Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística)[acesso em 03/11/2008] Disponível em: www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1

22. Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1997; 25: 284-90.

23. Kieffer JM, Hoogstraten J. On the severity of impacts captured by the dimensions of the Oral Health Impact Profile. *Eur J Oral Sci* 2008; 116: 153–156.

24. John MT, Koepseil TD, Hujoel P, Miglioretti DL, LeResche L, Micheelis W. Demographics factors, denture status and oral health-related quality of life. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2004; 32: 125-32.

25. Sanders AE, Spencer AJ, Slade GD. Evaluating the role of dental behaviour in oral health inequalities. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2006; 34:71-9.

26. Awad M, Al-Shamrany M, Locker D, Allen F, Feine J. Effect of reducing the number of items of the Oral Health Impact Profile on responsiveness, validity and reliability in edentulous populations. *Community Dent Oral Epidemiol* 2008; 36: 12–20.

27. Biazevic MGH, Michel-Crosato E, Iagher F, Pooter CE, Correa SL , Grasel CE. Impact of oral health on quality of life among the elderly population of Joaçaba, Santa Catarina, Brazil. *Braz Oral Res.* 2004;18(1):85-91

28. Ng SKS, Leung WK. A community study on the relationship of dental anxiety

with oral health status and oral health-related quality of life. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2008; 36: 347–356.

29. Drumond-Santana T, Costa FO, Zenóbio EG, Soares RV, Drumond Santana T. Impacto da doença periodontal na qualidade de vida de indivíduos diabéticos dentados. *Cad. Saúde Pública.* Jan mar. 2007; 23 (3): 637-44.

30. Cunha-Cruz J, Hujoel PP, Kressin NR. Oral health-related quality of life of periodontal patients. *J Periodont Res* 2007; 42: 169–176.

31. Ng SKS, Leung WK. Oral health-related quality of life and periodontal status. *Community Dent Oral Epidemiol* 2006; 34: 114–22.

32. Bortoli D, Locatelli FA, Fadel CB, Baldani MH. Associação entre percepção de saúde bucal e indicadores Clínicos e subjetivos: estudo em adultos de um grupo de Educação continuada da terceira idade. *UEPJ ci. Biol. Saúde.* Set/dez 2003; 9 (3/4): 55-65.

5 – Conclusões

De acordo com os objetivos propostos, e dentro dos limites do presente estudo, conclui-se que:

1. A prevalência do AG medicamentoso é elevada, tanto nos usuários de nifedipina quanto nos de fenitoína, porém, mais associado à fenitoína. Não foi encontrada inter-relação deste aumento com fatores demográficos, medicamentosos ou periodontais na população examinada. Os aumentos gengivais mais comumente observados foram os leves a moderados.
2. O aumento gengival influenciou de modo relevante os níveis de qualidade de vida desses pacientes.
3. Houve expressão negativa para miofibroblastos (α -sma) nos aumentos gengivais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a imunomarcação para PCNA e para vasos marcados através dos pericitos (α -sma) comparando os aumentos gengivais medicamentosos e os aumentos gengivais idiopáticos. Todavia, a espessura epitelial se encontrava mais evidente nos aumentos gengivais medicamentosos.

6 – Referências

1. Glickman I. Periodontia clínica de Glickman: Prevenção, diagnóstico e tratamento da Doença Periodontal na prática da Odontologia geral. Rio de Janeiro: Editora Interamericana; 1983.
2. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Patologia Oral e Maxilofacial. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998.
3. Sobral LM, Martelli Júnior H, Bonan PRF, Coletta RD. Aumento gengival induzido por ciclosporina A: revisão dos aspectos clínicos, histopatológicos, biológicos e modalidades de tratamento. Rev Brasileira de Odont. 2007; 64: 270-273.
4. Regezi, JA & Sciubba JJ. Patologia Bucal – Correlações Clinicopatológicas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991.
5. Martelli Júnior H, Santos Filho FL, Lima AFM. Incidência de aumentos gengivais medicamentosos em pacientes neuropsiquiátricos. JBE. 2002;3 (8): 46-9.
6. Kataoka M, Kido J, Shinohara Y, Nagata T. Drug-induced gingival overgrowth--a review. Biol Pharm Bull. 2005 Oct; 28(10):1817-21.
7. Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. J Clin Periodontol. 1996 Mar; 23(3 Pt 1):165-75.
8. Marshall RI, Bartold PM. Medication induced gingival overgrowth. Oral Diseases. 1998; 4: 130-151
9. Hallmon WW, Rossmann JA. The role of drugs in the pathogenesis of gingival overgrowth. A collective review of current concepts. Periodontol 2000. 1999; 21: 176-96.

10. Lin K, Guilhoto LMMF, Yacubian EMT. Drug-induced Gingival Enlargement – Part II - Antiepileptic Drugs: Not Only Phenytoin is Involved. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2007; 13(2):83-88
11. Guimarães Júnior J. Hiperplasia gengival medicamentosa – Parte I. *J. epilepsy clin. neurophysiol.* 2007;13(1):33-6
12. Triggle DJ. Calcium channel antagonists: Clinical uses – Past, present and future. *Biochemical Pharmacology.* 2007; 74(1): 1-9
13. Henderson JS, Flynn JC, Tucci MA, Tsao AK, Zebrowski EJ, Odium O, Johnson RB. Site-specific variations in metabolism by human fibroblasts exposed to nifedipine *in vitro.* *J Oral Pathol Med.* 1997; 26: 6-10.
14. Bullon P, Machuca G, Martinez-Sahuquillo A, Rios JV, Rojas J and Lacalle JR: Clinical assesment of gingival hyperplasia in patients treated with nifedipine. *J Clin Periodontol.* 1994; 21: 256-9.
15. Raicu M, Florea S. Deleterious effects of nifedipine on smooth muscle cells implies alterations of intracellular calcium signaling. *Fundamental & Clinical Pharmacology.* 2001; 15: 387–392
16. Ribeiro W, Muscará MN. Características farmacocinéticas de antagonistas de cálcio, inibidores da ECA e antagonistas de angiotensina II em humanos. *Rev Bras Hipertens.* 2001; 8: 114-24.
17. Barclay S, Thomason JM, Idle JR and Seymour RA. The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.*1992;19:311-14.
18. Shouda J, Nakamoto H, Sugahara S, Okada H, Suzuki H. Incidence of gingival hyperplasia caused by calcium antagonists in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 1999; 15:153-5.

19. Dicionário de Especialidades Farmacêuticas –DEF. 30^a ed. Rio de Janeiro:EPUC; 2001.
20. Shimizu Y, Kataoka M, Seto H, Kido J, Nagata T. Nifedipine induces gingival epithelial hyperplasia in rats through inhibition of apoptosis. *J Periodontol.* 2002; 73:861-7.
21. Fu E, Nieh S, Hsiao CT, Hsieh YD, Wikesjo UM, Shen EC. Nifedipine-induced gingival overgrowth in rats: brief review and experimental study. *J Periodontol.* 1998; 69:765-71
22. Ramon Y, Behar S, Kishon Y, Engelberg IS. Gingival hyperplasia caused by nifedipine --a preliminary report. *Int J Cardiol.* 1984; 5:195-206.
23. Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community-based study. *J Periodontol.* 1999;70:63-7.
24. Johnson RB. Synergistic enhancement of collagenous protein synthesis by human gingival fibroblasts exposed to nifedipine and TNF-alpha in vitro. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32:408-13.
25. Kataoka M, Kido J, Shinohara Y. Drug-induced gingival overgrowth--a review. *Biol Pharm Bull.* 2005;28(10):1817-21.
26. Seymour, RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 2000; 27: 217-23.
27. Walsh P, Haäkkinen L, Pernu H, Knuutila M, Larjava H. Expression of fibronectin-binding integrins in gingival epithelium in drug-induced gingival overgrowth. *J Periodont Res.* 2007; 42: 144–151.

28. Takeuchi R, Matsumoto H, Okada H, Hori M, Gunji A, Hakozaiki K, et al. Differences of Cell Growth and Cell Cycle Regulators Induced by Basic Fibroblast Growth Factor Between Nifedipine Responders and Non-responders. *J Pharmacol Sci.* 2007; 103: 168 –174.
29. Takeuchi R. The effect of basic fibroblast growth factor on cell cycle in human gingival fibroblasts from nifedipine responder and non-responder. *J Oral Sci.* 2004; 46: 37-44.
30. Handajani J, Santoso AL, Haniastuti T, Utoro T, Sosroseno W. Effect of nifedipine on the expression of bcl-2 protein in rat gingiva. *Clin Oral Investig.* 2003; 7:56-8.
31. Tipton DA, Fry HR, Dabbous MKh. Altered collagen metabolism in nifedipine-induced gingival overgrowth. *J periodont Res* 1994; 29: 401-409.
32. Sakagami G, Sato E, Sugita Y, Kosaka T, Kubo K, Maeda H, et al. Effects of nifedipine and interleukin-1a on the expression of collagen, matrix metalloproteinase-1, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human gingival fibroblasts. *J Periodont Res.* 2006; 41: 266–272.
33. Kataoka M, Shimizu Y, Kunikiyo K, Asahara Y, Azuma H, Sawa T, et al. Nifedipine induces gingival overgrowth in rats through a reduction in collagen phagocytosis by gingival fibroblasts. *J Periodontol.* 2001; 72:1078-83.
34. Saito K , Mori S, Iwakura M , Tanda N, Sakamoto S, Ikawa K, et al. Immunohistochemical study on the pathogenesis of drug-induced gingival hyperplasia. *International Congress Series.* 2005; 1284: 85–86
35. Ellis JS, Seymour RA, Monkman SC, Idle JR. Desposition of nifedipine in plasma and gingival crevicular fluid in relation to drug-induced gingival overgrowth. *J Periodontal Res.* 1993; 28: 373-378.

36. Fujimori Y, Maeda S, Saeki M, Morisaki I, Kamisaki Y. Inhibition by nifedipine of adherence- and activated macrophage-induced death of human gingival fibroblasts. *European Journal of Pharmacology*. 2001; 415: 95–103.
37. Ciantar M. Nifedipine-induced gingival overgrowth: remission following non-surgical therapy. *Dent Update*. 1996; 23:374-7.
38. Bullon P, Machuca G, Martinez-Sahuquillo A, Rios JV, Rojas J, Lacalle JR. Clinical assessment of gingival hyperplasia in patients treated with nifedipine. *J Clin Periodontol*. 1994; 21:256-9.
39. Neumann C, Willershausen-Zonnchen B, Klug C, Darius H. Clinical assessment of periodontal conditions in patients treated with nifedipine. *Eur J Med Res*. 1996; 1:273-9.
40. Santi E, Bral M. Effect of treatment on cyclosporine- and nifedipine-induced gingival enlargement: clinical and histologic results. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1998; 18:80-5.
41. Miranda J, Brunet L, Roset P, Berini L, Farre M, Mendieta C. Prevalence and risk of gingival enlargement in patients treated with nifedipine. *J Periodontol*. 2001;72:605-11.
42. Hancock RH, Swan RH. Nifedipine-induced gingival overgrowth. Report of a case treated by controlling plaque. *J Clin Periodontol*. 1992;19:12-4.
43. Rees TD. Drugs and oral disorders. *Periodontology* 2000.1998;18: 21-36
44. O'Valle F, Mesa F, Aneiros J, Gómez –Morales M, Lucena MA, Ramirez C, et al. Gingival overgrowth induced by nifedipine and cyclosporin A. Clinical and morphometric study with image analysis. *J Clin Periodontol*. 1995; 22: 591-597.
45. Corrêa FOB, Giro G, Gonçalves D, Spolidorio LC. Diltiazem não induziu crescimento gengival em ratos. Análise clínica, histológica e histométrica.

Braz Oral Res. 2005;19(3):163-8.

46. Martín-Calderón JL, Varona J, Espina LM. Monitorización de niveles plasmáticos de fenitoína. Rev Diagn Biol. [periódico na Internet]. 2001 Jun [acesso em 2008 Jul 03] ; 50(2): 65-69. Disponível em:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732001000200001&lng=es&nrm=iso.

47. Fundação para o Remédio Popular – FURP. FURP Fenitoína. BULA Epelin (fenitoína / fenitoína sódica).

48. Kamali F, Ball DE, McLaughlin WS, Seymour RA. Phenytoin metabolism to 5 (4-hydroxyphenyl)- 5 – phenylhydantoin (HPPH) in man, cat and rat *in vitro* and *in vivo* and susceptibility to phenytoin-induced gingival overgrowth. J Periodont Res. 1999; 34: 145-153.

49. Shaw J, Hughes CM, Lagan KM and Bell PM. The clinical effect of topical phenytoin on wound healing: a systematic review.

British Journal of Dermatology 2007; 157: 997–1004.

50. Sasaki T, Maita E. Increased bFGF level in the serum of patients with phenytoin-induced gingival overgrowth. J Clin Periodontol. 1998; 25: 42-47.

51. Glickman I. Periodontia clínica de Glickman: Prevenção, diagnóstico e tratamento da Doença Periodontal na prática da Odontologia geral. Rio de Janeiro: Editora Interamericana;1983.

52. Brunius G, Modéer T. Effect of phenytoin on intracellular $^{45}\text{Ca}^{2+}$ accumulation in gingival fibroblasts *in vitro*. J Oral Pathol Med. 1989; 18: 485-489.

53. Kato T, Okahashi N, Ohno T, Inaba H, Kawai S, Amano A. Effect of phenytoin on collagen accumulation by human gingival fibroblasts exposed to TNF-alpha *in vitro*. Oral Dis. 2006 Mar;12(2):156-62.

54. Yamada H, Nishimura F, Naruishi K, Chou HH, Takashiba S, Albright GM, et al. Phenytoin and cyclosporin A suppress the expression of MMP-1, TIMP-1, and cathepsin L, but not cathepsin B in cultured gingival fibroblasts. *J Periodontol*. 2000 Jun; 71(6): 955-60.
55. Soory M, Tilakaratne A. Modulation of androgen metabolism by phenytoin, oestradiol and tamoxifen in human gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol*. 2003; 30: 556–561.
56. Huang JS, Chen JK, Chen CP, Juan G, Bhatnagar RS, Liu TZ. Fibroblasts derived from tissue explants of dilantin-induced gingival hyperplasia and idiopathic gingival fibromatosis show distinct disparity in proliferative responsiveness to epidermal growth factor. *Kaohsiung J Med Sci*. 1997 Oct;13(10):598-604.
57. Modeer T, Andersson G. Regulation of epidermal growth factor receptor metabolism in gingival fibroblasts by phenytoin in vitro. *J Oral Pathol Med*. 1990 Apr;19(4):188-91.
58. Das SJ, Olsen I. Keratinocyte growth factor is upregulated by the Hyperplasia-inducing drug nifedipine. *Cytokine*. 2000 oct; 12 (10): 1566–1569
59. Takada K, Sugiyama H, Umezawa K, Mega J, Hirasawa M. The subgingival microflora in phenytoin-induced gingival hyperplasia. *J Periodont Res*. 2003; 38: 477–481
60. Spolidorio LC, Spolidorio DMP, Neves KA, Gonzaga HFS, Almeida OP. Morphological avaliation of combined effects of cyclosporin and nifedipine on gingival overgrowth in rats. *Journal of Periodontal Research*. 2002; 37(3): 192-195
61. Gonçalves PF, Nogueira Filho GR, Sallum EA, Sallum AW, Nociti Júnior FH. Immunosuppressant therapy and bone loss in ligature-induced periodontitis – a study in rats. *Pesqui Odontol Bras*. 2003;17(1):46-50.

62. James JA, Marley JJ, Jamal S, Campbell BA, Short CD, Johnson RWG, et al. The calcium channel blocker used with cyclosporin has an effect on gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*. 2000; 27: 109–115.
63. Fleck MPA, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L et al . Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-bref". *Rev. Saúde Pública [serial on the Internet]*. 2000 Apr [cited 2008 Nov 12] ; 34(2): 178-183.
64. Alleyne GAO. Health and the quality of life. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*. 2001; 9(1):1-6.
65. Castro RAL, Portela MC, Leão AT. Adaptação transcultural de índices de qualidade de vida relacionada à saúde bucal. *Cad. Saúde Pública*. Out 2007; 23(10):2275-2284.
66. Barbotte E, Guillemin F, Chau N, & the Lorhandicap Group. Prevalence of impairments, disabilities, handicaps and quality of life in the general population: a review of recent literature. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001; 79 (11) : 1047-55
67. Buczynski AK, Castro GF, Souza Ivete Pomarico Ribeiro de. O impacto da saúde bucal na qualidade de vida de crianças infectadas pelo HIV: revisão de literatura. *Ciênc. saúde coletiva [periódico na Internet]*. 2008 Dez [citado 2008 Nov 12] ; 13(6): 1797-1805. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232008000600014&lng=pt. doi: 10.1590/S1413-81232008000600014.
68. Gomes AS, Abegg C. O impacto odontológico no desempenho diário dos trabalhadores do departamento municipal de limpeza urbana de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad. Saúde Pública [periódico na Internet]*. 2007 Jul [citado

- 2008 Nov 12]; 23(7): 1707-1714. Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007000700023&lng=pt. doi: 10.1590/S0102-311X2007000700023.
69. Biazevic MGH, Rissotto RR, Michel-Crosato E, Mendes LA, Mendes MOM. Relationship between oral health and its impact on quality of life among adolescents. *Braz Oral Res*. 2008; 22(1):36-42.
70. de Oliveira BH, Nadanovsky P. Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile—short form. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2005; 33: 307–14.
71. Leão AT, Locker D. Impacto das condições de Saúde Bucal na qualidade de vida. In: Jose Antunes, Marco Peres. (Org.). *Epidemiologia da saúde bucal*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
72. Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1997; 25: 284-90.
73. Kieffer JM, Hoogstraten J. On the severity of impacts captured by the dimensions of the Oral Health Impact Profile. *Eur J Oral Sci* 2008; 116: 153–156.
74. Awad M, Al-Shamrany M, Locker D, Allen F, Feine J. Effect of reducing the number of items of the Oral Health Impact Profile on responsiveness, validity and reliability in edentulous populations. *Community Dent Oral Epidemiol* 2008; 36: 12–20.
75. Souza RF, Patrocínio LA, Pero AC, Marra J & Compagnoni MA. Reliability and validation of a Brazilian version of the Oral Health Impact Profile for assessing edentulous subjects *Journal of Oral Rehabilitation*. 2007; 34: 821–826.

76. de Oliveira BH. Prevalência e impacto da dor de dente em uma população de mulheres grávidas no Rio de Janeiro, Brasil. [tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: 2003.

77. Drumond-Santana T, Costa FO, Zenóbio EG, Soares RV, Drumond Santana T. Impacto da doença periodontal na qualidade de vida de indivíduos diabéticos dentados. Cad. Saúde Pública. Jan mar. 2007; 23 (3): 637-44.

78. Biazevic MGH, Michel-Crosato E, Iagher F, Pooter CE, Correa SL, Grasel CE. Impact of oral health on quality of life among the elderly population of Joaçaba, Santa Catarina, Brazil. Braz Oral Res. 2004;18(1):85-91

79. Awad M, Al-Shamrany M, Locker D, Allen F, Feine J. Effect of reducing the number of items of the Oral Health Impact Profile on responsiveness, validity and reliability in edentulous populations. Community Dent Oral Epidemiol. 2008; 36:12–20.

Índice Aumento Gengival

13	12	11	21	22	23
43	42	41	31	32	33

Escore Final
(%) _____

0= sem aumento

1=aumento discreto detectado sem envolvimento da coroa

2=aumento moderado com aumento da papila interdental e ligeiro aumento sobre a superfície da coroa dos dentes

3= aumento marcante envolvendo a superfície coronal dos dentes

ÍNDICE SIMPLIFICADO DE PLACA E GENGIVAL

13	12	11	21	22	23
43	42	41	31	32	33

Escore Final
(%) _____

0= Ausência de sangramento e nenhuma placa visível

1= Sangramento da margem gengival e presença de placa visível

ÍNDICE PERIODONTAL COMUNITÁRIO

17	16	11	21	26	27
47	46	41	31	36	37

Escore Final
(%) _____

0 - sextante **hígido**;

1 - sextante com **sangramento** (observado diretamente ou com espelho, após sondagem);

2 - **cálculo** (qualquer quantidade, mas com toda a área preta da sonda visível);

3 - **bolsa de 4 mm a 5 mm** (margem gengival na área preta da sonda);

4 - **bolsa de 6 mm ou mais** (área preta da sonda não está visível);

X - sextante **excluído** (menos de 2 dentes presentes);

ANEXO I

9 - sextante não examinado.

OHIP 14

Agora gostaríamos de fazer algumas perguntas sobre a situação da sua boca e dos seus dentes, nos últimos 6 meses.	Nunca	Raramente	As vezes	Repetidamente	Sempre
Você teve problemas para falar alguma palavra por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura					
Você sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura ?					
Você já sentiu dores em sua boca ou nos seus dentes					
Você se sentiu incomodado(a) ao comer algum alimento por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura'.					
Você ficou preocupado(a) por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura `?					
Você se sentiu estressado(a) por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura?					
Sua alimentação ficou prejudicada por problemas com seus dentes, sua boca ou sua dentadura°					I
Você teve que parar suas refeições por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura?					
Você encontrou dificuldade em relaxar por causa de problemas com seus dentes, sua boca					
Você se sentiu envergonhado(a) por causa de problemas com seus dentes; sua boca ou dentadura?					
Você ficou irritado(a) com outras pessoas por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura?					
Você teve dificuldade para realizar suas atividades diárias por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura?					
Você sentiu que a vida em geral ficou pior por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura?					
Você ficou totalmente sem poder fazer suas atividades diárias por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura'?					

**nos seus dentes - a expressão foi acrescentada depois do estudo piloto durante o qual foi observado que muitas pessoas não consideravam as dores nos dentes quando se perguntava sobre dores na boca.

* Fonte: Oliveira, B.H. - Prevalência e impacto da dor de dente em uma

população de mulheres grávidas, no Rio de Janeiro, Brasil. Paulo Nadanovsky (Orientador). Projeto de pesquisa apresentado ao Instituto de Medicina Social/UERJ como parte dos requisitos para obtenção do título de doutor em Saúde Coletiva - área de concentração Epidemiologia.

Modificado da versão do instrumento do instrumento original feita para o português por Almeida et al. Almeida. A.

M.. Loureiro, C. A. ; de Araújo. V. E - Um estudo transcultural de valores de saúde utilizando o instrumento OHIP - 14 (Oral Health hnpact Profile) na forma simplificada. Parte 1: adaptação cultural e linguística.

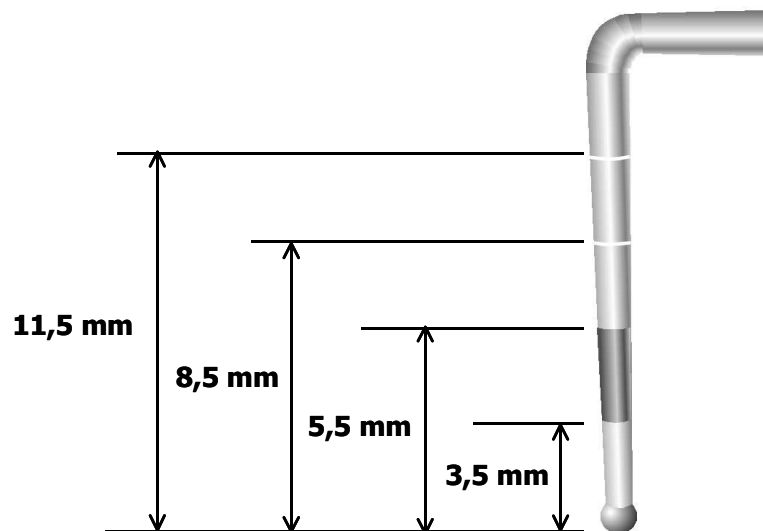
ANEXO II

INDICES

Índice Periodontal Comunitário - CPI

O *Índice Periodontal Comunitário* (emprega-se a sigla **CPI**, das iniciais do índice em inglês, pela facilidade fonética e pela sonoridade próxima ao consagrado CPO) permite avaliar a condição periodontal quanto à higiene, sangramento e presença de cálculo ou bolsa.

Sonda CPI - Para realizar o exame utiliza-se sonda específica, denominada **sonda CPI**, com esfera de 0,5 mm na ponta e área anelada em preto situada entre 3,5 mm e 5,5 mm da ponta. Outras duas marcas na sonda permitem identificar distâncias de 8,5 mm e 11,5 mm da ponta do instrumento (Figura).



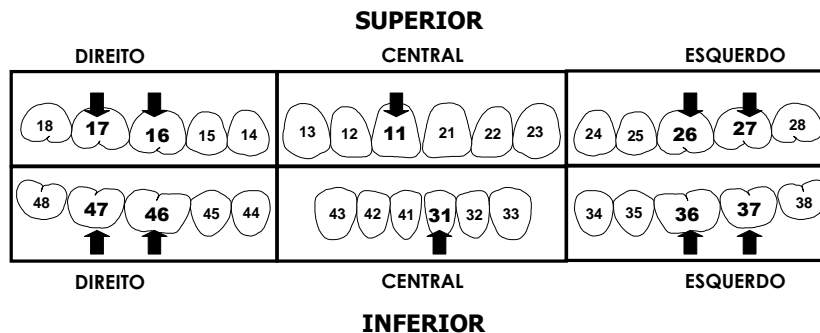
Sextantes - A boca é dividida em sextantes definidos pelos dentes: 18-14, 13-23, 24-28, 38-34, 33-43 e 44-48 (Figura 10). A presença de dois ou mais dentes sem indicação de exodontia (p. ex., comprometimento de furca, mobilidade etc.), é pré-requisito ao exame do sextante. Sem isso, o sextante é cancelado (quando há, p.ex., um único dente presente).

Nota: Não se considera o terceiro molar na contagem de dentes presentes no sextante, na faixa etária de 15 a 19 anos. Caso se detecte a presença de um dente e o terceiro molar nesta faixa etária, o sextante será excluído.

Dentes-Índices - São os seguintes os dentes-índices para cada sextante (se nenhum deles estiver presente, examinam-se todos os dentes remanescentes do sextante, **não** se levando em conta a superfície distal dos terceiros molares):

- Até 19 anos: 16, 11, 26, 36, 31 e 46.
- 20 anos ou mais: 17, 16, 11, 26, 27, 37, 36, 31, 46 e 47.

Figura 2. Divisão da arcada em sextantes e destaque dos dentes-índices para CPI e PIP.



Exame - Pelo menos 6 pontos são examinados em cada um dos 10 dentes-índices, nas superfícies **vestibular** e **lingual**, abrangendo as regiões *mesial*, *média* e *distal*. Os procedimentos de exame devem ser iniciados pela área disto-vestibular, passando-se para a área média e daí para a área méso-vestibular. Após, inspecionam-se as áreas linguais, indo de distal para mesial. A sonda deve ser introduzida levemente no sulco gengival ou na bolsa periodontal, ligeiramente inclinada em relação ao longo eixo do dente, seguindo a configuração anatômica da superfície radicular. Movimentos de vai-e-vem vertical, de pequena amplitude, devem ser realizados. A força na sondagem deve ser inferior a 20 gramas (recomenda-se o seguinte teste prático: colocar a ponta da sonda sob a unha do polegar e pressionar até obter ligeira isquemia).

Registros - Considerar que:

- em crianças com menos de 15 anos (portanto, na idade de 12 anos) não são feitos registros de bolsas (códigos 3 e 4), uma vez que as alterações de tecidos moles podem estar associadas à erupção e não à presença de alteração periodontal patológica;
- embora 10 dentes sejam examinados, apenas 6 anotações são feitas: uma por sextante, relativa à pior situação encontrada;
- quando não há no sextante pelo menos dois dentes remanescentes e não indicados para extração, cancelar o sextante registrando um "X".

Códigos - São os seguintes os códigos utilizados no CPI (Figura 11):

0 - sextante **hígido**;

1 - sextante com **sangramento** (observado diretamente ou com espelho, após sondagem);

2 - **cálculo** (qualquer quantidade, mas com toda a área preta da sonda visível);

3 - **bolsa de 4 mm a 5 mm** (margem gengival na área preta da sonda);

4 - **bolsa de 6 mm ou mais** (área preta da sonda não está visível);

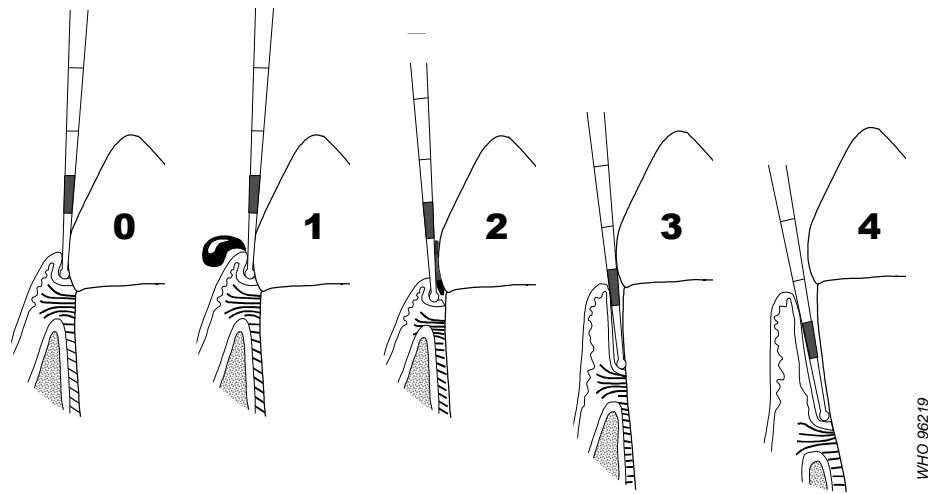
X - sextante **excluído** (menos de 2 dentes presentes);

9 - sextante **não examinado**.

Nota: Sabe-se que o tempo de resposta à sondagem da gengiva inflamada é variado. A OMS não define um período de tempo para a observação do sangramento à sondagem. A FSP-USP recomenda um tempo de observação após a sondagem de 10 a 30 segundos, critério utilizado na maioria dos índices com essa categoria de medida e recomendado também pelos pesquisadores que desenvolveram o CPI. Quanto à

inclinação da sonda, em crianças com menos de 15 anos, nas quais não são feitos registros de bolsas (códigos 3 e 4), indica-se uma inclinação de aproximadamente 60° da sonda em relação ao longo eixo do dente, evitando-se o toque na base do sulco gengival como forma de diminuir a probabilidade de casos de sangramento falso-positivos.

Figura 3. Codificação do Índice Periodontal Comunitário (CPI), ilustrando a posição da sonda para o exame.



ÍNDICE SIMPLIFICADO DE PLACA E GENGIVAL - POR AINAMO & BAY(1975)

Avalia a presença/ausência de inflamação ou placa respectivamente através de contagem dicotômica:

Sangramento da margem gengival e presença de placa visível recebem marcação "1".

Ausência de sangramento e nenhuma placa visível, marcação "0".

ANEXO III

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

Título da pesquisa: Avaliação do crescimento gengival induzido por medicamentos em usuários do SUS em Diamantina, MG

Instituição promotora: Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES / UFVJM

Coordenador: Prof. Dr Paulo Rogério Ferreti Bonan

Pesquisadora: Profª Luciara Leão Viana Fonseca

ATENÇÃO:

Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos. Esta declaração descreve o objetivo, metodologia/procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções do estudo. Também descreve os procedimentos alternativos que estão disponíveis a você e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre os resultados do estudo.

1- Objetivo

Avaliar a presença de crescimento gengival induzido por medicamentos, possível influência desse aumento em sua qualidade de vida e em sua saúde bucal e avaliar seus hábitos de higienização bucal.

2- Metodologia/procedimentos

A pesquisa será realizada através de entrevista em um primeiro momento, e posteriormente um exame clínico bucal em uma clínica da Universidade, em data e horário a serem agendados.

3- Justificativa

Existem poucos estudos clínicos (com a população) que avaliam o aumento gengival provocado por medicamentos e ainda a muito a se conhecer sobre a causa destes efeitos nas pessoas.

4- Benefícios

Se você apresentar o aumento gengival, será encaminhado para ser tratado na Universidade, recebendo orientação de higiene bucal, profilaxia profissional e o tratamento gengival adequado ao seu caso. Se for necessário, será submetido à correção cirúrgica do crescimento gengival. A gengiva removida será avaliada microscopicamente para estudo.

5- Desconfortos e riscos

Você não será submetido a nenhum procedimento que lhe cause desconforto ou que acarrete algum risco à sua saúde.

6- Danos

Inexistentes.

7- Metodologia/procedimentos alternativos disponíveis

Inexistentes.

8- Confidencialidade das informações

Não será divulgada nenhuma informação ou dado que lhe exponha publicamente e todos os seus dados serão mantidos em sigilo. Apenas os resultados da pesquisa serão divulgados.

9- Compensação/indenização

Sua participação será totalmente voluntária e você não receberá nenhuma compensação financeira pela mesma.

10- Outras informações pertinentes

Você tem o direito de se retirar da pesquisa a qualquer momento que desejar e o tratamento sugerido será realizado apenas se for de sua vontade. A sua não participação na pesquisa ou no tratamento indicado não acarretará nenhum prejuízo a qualquer outro atendimento que você venha a necessitar na Universidade.

11- Consentimento:

Li e entendi as informações precedentes. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando meu consentimento para participar nesta pesquisa, até que eu decida o contrário. Receberei uma cópia assinada deste consentimento.

_____	_____	_____
Nome do participante	Assinatura do participante	Data
_____	_____	_____
Nome da testemunha	Assinatura da testemunha	Data
_____	_____	_____
Prof. Dr Paulo Rogério F. Bonan	Assinatura	Data