

A vertical histological section of periodontal tissue, stained with hematoxylin and eosin (H&E). The image shows a cross-section of the gingiva and underlying connective tissue. The gingival epithelium is visible at the top, followed by the lamina propria. The tissue exhibits various cellular components, including fibroblasts, inflammatory cells, and collagen fibers. The overall appearance is that of a well-organized, vascularized tissue structure.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

MÔNICA GARCIA RIBEIRO

*Avaliação clínica e microscópica do fenótipo
periodontal dos pacientes atendidos na Faculdade de
Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo*

**BAURU
2011**

MÔNICA GARCIA RIBEIRO

**Avaliação clínica e microscópica do fenótipo periodontal dos pacientes
atendidos na Faculdade de Odontologia de Bauru,
Universidade de São Paulo**

Dissertação apresentada a Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de mestre em Ciências Odontológicas Aplicadas.

Área de concentração: Reabilitação Oral (opção Periodontia)
Orientador: Profa. Dra Adriana Campos Passanezi Sant'Ana

Versão Corrigida

BAURU
2011

R354a Ribeiro, Mônica Garcia
Avaliação clínica e microscópica do fenótipo
periodontal dos pacientes atendidos na Faculdade
de Odontologia de Bauru, Universidade de São
Paulo / Mônica Garcia Ribeiro. – Bauru, 2011.
146 p. : il. ; 31cm.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de
Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo

Orientador: Profa. Dra. Adriana Campos
Passanezi Sant'Ana

Nota: A versão original desta dissertação encontra-se disponível no Serviço de Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Bauru – FOB/USP.

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data:

Comitê de Ética da FOB-USP
Protocolo nº: 014/2010
Data: 28/04/2010

FOLHA DE APROVAÇÃO

FICHA TÉCNICA

Mônica Garcia Ribeiro:	<i>coleta dos dados, coleta das amostras, processamento das amostras, redação</i>
Adriana C P Sant'Ana:	<i>concepção, análise estatística, orientação</i>
Alberto Consolaro:	<i>orientação, análise microscópica, fotografia das lâminas</i>
Fátima Aparecida Silveira:	<i>processamento das amostras</i>
Ivânia Komatsu Arruda:	<i>auxílio técnico</i>
Roberta Santos Domingues:	<i>auxílio no processamento das amostras e tabulação dos dados</i>
Paula Karam:	<i>auxílio na tabulação dos dados</i>
Carolina Ortigosa Cunha:	<i>auxílio digital</i>

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho as pessoas mais importantes da minha vida,
sem as quais viver não teria nenhum sentido!*

*Aos meus pais, José Edison e Maria Izabel,
Aos meus irmãos Ana Paula e Pedro Isaac,
Ao Mateus.*

*Vocês são as pessoas mais maravilhosas que Deus colocou na
minha vida!
Amo muito vocês!*

*Aos meus avós Zezo e Fia, pessoas iluminadas, verdadeiros anjos
na terra! Amo vocês!*

*Aos meus avós Pio (in memoriam) e Ica (in memoriam)
exemplos de vida que sempre me incentivaram a estudar e
perseguir meus sonhos! Sinto muitas saudades!*

AGRADECIMENTOS

À Deus, por estar sempre presente em minha vida, por nunca me abandonar, por me mostrar que tudo é possível quando se tem fé. Obrigada pela vida maravilhosa que tenho!

Aos meus pais, José Edison e Maria Izabel pelo amor, carinho, apoio e dedicação. Pelas palavras de incentivo nos momentos difíceis, por me mostrarem que tudo tem um propósito na vida! Obrigada por confiarem em mim. Sem vocês este momento não seria possível! Amo muito vocês!

À minha irmã Paula, pelo amor, carinho e amizade, por sempre torcer por mim e me incentivar! Por saber que sempre posso contar com você! Te amo muito!

Ao meu irmão Pedro, pelo amor, carinho, pela paciência, pelas risadas diárias, por fazer a minha vida aqui em Bauru muito mais alegre! Tudo seria muito difícil sem sua presença! Te amo!

Ao Mateus, pela paciência, compreensão, amizade, por me incentivar a ir cada vez mais longe! A vida fica muito mais simples com você do meu lado! Te amo muito!

À minha família, tios, avós e primos, pelo carinho, apoio e por torcerem pelo meu sucesso!

À minha orientadora Prof^a. Dr^a. Adriana Campos Passanezi Sant'Ana, a quem respeito e admiro, não só profissionalmente, mas como pessoa. Obrigada pela confiança depositada em mim, pelos ensinamentos e atenção!

AOS AMIGOS!

“Abençoados os que possuem amigos, os que os têm sem pedir.

Porque amigo não se pede, não se compra, nem se vende.

Amigo a gente sente!”

Machado de Assis

À minha querida amiga, **Roberta Domingues (Betinha)** sempre pronta a ajudar, apoiar e incentivar. Obrigada pela amizade sincera! Obrigada pela ajuda e companhia nas noites sem dormir para que este trabalho pudesse ser concluído! Pessoas como você não são fáceis de encontrar e fico muito feliz de compartilhar a sua amizade!

À minha querida amiga **Carolina Ortigosa** por estar sempre disposta a me ouvir e ajudar. Obrigada pelas risadas, carinho e convivência quase que diária todos esses anos. Cabecinha, você é muito especial pra mim! Obrigada por toda ajuda nesse trabalho, não teria conseguido sem seu apoio e incentivo!

À querida amiga **Bruna Centurion**, pela amizade, pelas palavras sinceras, pelo carinho, por estar sempre disposta a ajudar. Sei que sempre posso contar com você!

Às amigas **Maria Fernanda e Mariana**, pela amizade desde o primeiro ano de graduação. Vocês são pessoas muito especiais!

À amiga **Aninha**, que apesar da distância atual, sei que posso contar sempre com sua amizade sincera! Adoro você!

Às queridas amigas **Bárbara, Clarissa e Juliana**, pela amizade, pelo carinho e por sempre torcerem por mim! Adoro vocês!

Ao querido amigo **Rafael Lara**, pelo carinho, amizade sincera e convivência. Te adoro!

Aos amigos e colegas de mestrado **Otávio, Mônica Lobo, Carina, Vanessa, Kellen, Hugo**, obrigada pela amizade e convivência.

Às amigas **Tatiana e Priscila**, pela amizade, carinho e convivência.

Aos colegas de mestrado, **Carlos Franco e Samira Salmeron**, pela convivência e por compartilharem desta etapa comigo.

Aos novos colegas e amigos da periodontia, **Paulinha, Fabíola, João, Alejandra, Emilia**, obrigada pela amizade e carinho! Adoro vocês!

Aos alunos do doutorado, **Eduardo Figueira, Bruna Ferraz, Pedro Coesta e Renata**, pela amizade, convivência, conselhos.

À amiga **Denise**, sempre alegre e disposta a ajudar. Obrigada pela amizade!

À amiga **Josi**, pelo carinho, pela atenção, ajuda e amizade! Muito obrigada por me ajudar!

Aos funcionários do departamento de periodontia:

À amiga **Ivânia**, pela amizade, pelo apoio, conselho e ajuda! Através da convivência descobri uma pessoa maravilhosa e amiga. Obrigada por sempre me ajudar quando mais preciso!

À amiga **Edilaine (Edi)**, obrigada por toda ajuda, amizade, convivência e carinho.
Marcos Antônio de Godoy (Marcão), obrigada pela convivência.

Aos professores da Periodontia, **Prof. Dr Euloir Passanezi, Profª Drª Adriana Campos Passanezi Sant'Ana, Prof Dr Sebastião Luis Aguiar Greghi, Profª Drª Maria Lucia Rubo de Rezende, Profª Drª Carla Andreotti Damante** pela competência, pela generosidade, carinho e por servirem de inspiração para mim!

Aos professores da Reabilitação Oral, em especial ao **Prof Dr Paulo César Rodrigues Conti**, pela paciência, pela ajuda e pela colaboração com minhas pesquisas!

Ao **Prof Dr Alberto Consolaro**, por toda contribuição, paciência, ensinamento e atenção nesse trabalho!

Às funcionárias da disciplina de Patologia, **Cris e Fatiminha**, pelo carinho, atenção e principalmente paciência! Obrigada por toda ajuda!

Às funcionárias da histologia, **Paty e Dani**, pela atenção e por esclarecer minhas dúvidas!

À **Déborah Blasca**, pela disponibilidade e paciência.

Às funcionárias da pós graduação, por sempre estarem disponíveis para me ajudar!
Em especial à **Ana Letícia Palombo**, que sempre me tratou com muito carinho!
Obrigada por toda ajuda!

Às funcionárias do setor de triagem pela colaboração com esta pesquisa!

Agradeço também a todos os pacientes e alunos que contribuíram com esta pesquisa, tornando-a possível de ser realizada!

À **CNPQ**, pela bolsa de estudos concedida!

E a todos que colaboraram direta ou indiretamente ao longo do meu mestrado e na realização deste trabalho.

Meus sinceros agradecimentos,

Mônica Garcia Ribeiro

*“Faça de seus pensamentos a força do que está precisando
Acredite no sucesso total, não imagine obstáculos na sua mente.
Tudo que uma pessoa é capaz de planejar, ela é capaz de
realizar.”*

Shakespeare

RESUMO

A definição clara de doença periodontal é fundamental para se estabelecer critérios de risco ao desenvolvimento de outras condições sistêmicas e definir fenótipos biológicos que representem os eventos microbiológicos, moleculares e imunológicos subjacentes à manifestação clínica da doença. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência dos diferentes fenótipos biológicos dentre os pacientes atendidos na Faculdade de Odontologia de Bauru-USP, correlacionando os achados clínicos às condições sistêmicas dos pacientes e aos achados microscópicos. Foram incluídos na amostra dados do prontuário clínico de 313 pacientes de ambos os sexos, com idade entre 12 e 76 anos. Após a coleta dos dados relativos à identificação, história médica e odontológica e parâmetros periodontais (profundidade de sondagem – P.S.; recessão - REC ou hiperplasia – HP; nível de inserção clínica – NIC; índice de sangramento à sondagem – SS e índice de placa – IPI), a amostra foi dividida em cinco grupos: IBG-S (Interface Biofilme Gengiva - Saúde)- SS <10% e P.S. ≤ 3mm (n=24); IBG-G (Gengivite)- SS ≥ 10% e P.S. ≤ 3mm (n=39); IBG-LP/SL (Lesão Profunda- Sangramento Leve)- SS < 10% e 1 sítio ou mais P.S. ≥ 4 mm (n=47); IBG-LP/SM (Lesão Profunda - Sangramento Moderado)- 10%-49% de SS e 1 sítio ou mais com P.S. ≥ 4 mm (n=131); IBG-LP/SS (Lesão Profunda -Sangramento severo)- SS ≥ 50% dos sítios e 1 sítio ou mais com P.S. ≥ 4 mm (n=72). Foram obtidas biópsias de tecido mole de 25 pacientes dos diferentes grupos para análise em microscopia ótica convencional por dois examinadores experientes, desconhecedores da identificação dos pacientes. Os resultados demonstraram maior prevalência de IBG-LP/SM (41,85%) e menor prevalência de IBG-S (7,65%). A idade média foi de 42,93 ± 14,48 anos, sem diferenças entre os grupos (p=0.42; Kruskal-Wallis), com prevalência de mulheres (63,8%). A avaliação pelo teste Chi-quadrado demonstrou que IBG-LP/SL, IBG-LP/SM e IBG-LP/SS apresentaram maior número de fumantes do que IBG-S e IBG-G (p=0.015), sem diferenças entre os grupos em relação à presença de diabetes e doenças cardiovasculares (p>0.05). O risco de pacientes com SS>10% apresentarem doenças cardiovasculares foi significativamente elevado (p= 0.04, teste exato de Fischer). A P.S. média e NIC foram maiores no grupo IBG-PL/SS (2.95±1.55; 1.94±2.24, respectivamente) e menores no grupo IBG-G (1.71±0.65 e

0.51±0.99, respectivamente), com diferenças significantes entre os grupos ($p < 0.001$; Kruskal-Wallis). O SS e IPI foram maiores nos grupos IBG-LP/SS e IBG-G, seguido pelos grupos IBG-LP/SM, IBG-LP/SL e IBG-S ($p < 0.001$; Kruskal-Wallis). A análise microscópica demonstrou que o diagnóstico clínico foi compatível com o diagnóstico microscópico em 10 das 25 amostras investigadas (40%), observando-se correlação entre os achados clínicos e microscópicos em 100% das amostras do grupo IBG-G (n=4), 83,3% do grupo IBG-LP/SS (n=6), 50% do grupo IBG-S (n=2), 16,67% do grupo IBG-LP/SM (n=6) e 0% do grupo IBG-LP/SL (n=7). Esses achados sugerem que a manifestação clínica da doença periodontal é heterogênea, não compatível com a resposta inflamatória observada no tecido conjuntivo gengival.

Palavras-chave: Periodontite. Gengivite. Classificação. Fatores de risco.

ABSTRACT

Clinical and microscopic evaluation of periodontal phenotype of patients attending at School of Dentistry at Bauru, University of São Paulo

A clear definition of periodontal disease is essential to establish criteria of risk of developing other systemic conditions, as well as to determine biological phenotypes that represent the microbiological, molecular and immunological features underlying clinical manifestation of the disease. The aim of this study was to evaluate the prevalence of different biological phenotypes among patients attended at School of Dentistry at Bauru-USP, correlating the clinical findings with systemic conditions and microscopic findings. It was included in the sample data collected from dental file records of 313 patients, both genders, age ranged 12-76 years. After collection of data related to the identification, medical and dental history and periodontal parameters (probing depth – PD; recession – REC or marginal hyperplasia – HP; clinical attachment level – CAL; bleeding on probing – BOP; plaque index – IPI), sample was divided into Five groups: BGI-H (Health)- BOP <10% and PD ≤ 3mm (n=24); BGI-G (Gingivitis)- BOP ≥10% and PD ≤ 3mm (n=39); BGI-DL/LB (Deep lesion/low bleeding)- SS<10% and 1 or more sites PD ≥ 4 mm (n=47); BGI-DP/MB (Deep lesion/moderate bleeding)- 10%-49% BOP and 1 or more sites PD ≥ 4 mm (n=131); BGI-DL/SB (Deep lesion/severe bleeding)- BOP ≥ 50% and 1 or more sites PD ≥ 4 mm (n=72). Soft tissue excisional biopsies were removed from 25 patients of all groups for analysis in optical microscopy by two expertise blinded examiners. The results showed more prevalence of BGI-DP/MB (41.85%) and lesser prevalence of BGI-H (7.65%). Mean age was 42.93±14.48 years, without significant differences among groups (p=0.42; Kruskal-Wallis), and prevalence of women (63.8%). Evaluation by Chi-squared test showed that BGI-DL/LB, BGI-DL/MB and BGI-DL/SB presented more smokers than BGI-H and BGI-G (p=0.015), without significant differences in diabetes and cardiovascular diseases (p>0.05). The risk of patients with BOP > 10% present CVD was significantly higher (p= 0.04, Fischer's exact test). Mean PD and CAL were deeper in BGI-DL/SB (2.95±1.55; 1.94±2.24, respectively) and shallower in BGI-G (1.71±0.65; 0.51±0.99, respectively), with significant differences among groups (p<0.001; Kruskal-Wallis). BOP and IPI were higher at

BGI-DL/SB and BGI-G, followed by BGI-DL/MB, BGI-DL/LB and BGI-H ($p < 0.001$; Kruskal-Wallis). Clinical diagnosis was compatible with microscopic diagnosis in 10 out of 25 samples (40%), noticing correlation between clinical and microscopic finding in 100% of BGI-G samples ($n=4$), 83.3% of BGI-DL/SB samples ($n=6$), 50% of BGI-H samples ($n=2$), 16,67% of BGI-DL/MB ($n=6$) and 0% of BGI-DL/LB ($n=7$). These findings suggest that clinical manifestation of periodontal diseases is heterogeneous, not corresponding to the inflammatory response observed at gingival connective tissue.

Keywords: Periodontitis. Gingivitis. Classification. Risk factors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURAS

Figura 1 -	Diagrama de fluxo para divisão da amostra nos diferentes grupos.....	50
Figura 2 -	Quadro elaborado com os dados referentes às características microscópicas das lesões coradas pela técnica da hematoxilina e eosina	52
Figura 3 -	Biópsia tecidual obtida de paciente incluído no grupo saúde (APK).....	69
Figura 4 -	Biópsia tecidual obtida de paciente incluído no grupo Gengivite (PAF).....	75
Figura 5 -	Biópsia tecidual obtida de paciente incluído no grupo Gengivite (DCD).....	77
Figura 6 -	Biópsia tecidual obtida de paciente incluído no grupo IBG-LP/SL (AU).....	83
Figura 7 -	Biópsia tecidual obtida de paciente incluído no grupo IBG-LP/SL (JWRB).....	85
Figura 8 -	Biópsia tecidual obtida de paciente incluído no grupo IBG-LP/SM (DS).....	91
Figura 9 -	Biópsia tecidual obtida de paciente incluído no grupo IBG-LP/SS (DSA)	97
Figura 10-	Biópsia tecidual obtida de paciente incluído no grupo IBG-LP/SS (MHR)	99
Figura 11-	Biópsia tecidual obtida de paciente incluído no grupo IBG-LP/SS (PSF).	101

- GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição da frequência de indivíduos incluídos nos diferentes grupos de doença periodontal, de acordo com a classificação de Offenbacher et al. (2007)59

Gráfico 2 - Distribuição da frequência de pacientes diabéticos nas diferentes categorias de saúde e doença.....61

Gráfico 3 – Distribuição da frequência de pacientes com doenças cardiovasculares nas diferentes categorias de saúde e doença.....62

Gráfico 4 - Distribuição da frequência de pacientes fumantes nas diferentes categorias de saúde e doença.....63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais da amostra, de acordo com as categorias de saúde e doença	60
Tabela 2 - Parâmetros clínicos periodontais observados nas diferentes categorias de doença (média \pm desvio-padrão).....	64
Tabela 3 - Correlação entre os parâmetros periodontais clínicos observados no grupo Saúde (IBG-S)	64
Tabela 4 - - Correlação entre os parâmetros periodontais clínicos observados no grupo Gengivite (IBG-G).....	65
Tabela 5 - Correlação entre os parâmetros periodontais clínicos observados no grupo Sangramento leve (IBG-LP/SL)	65
Tabela 6 - Correlação entre os parâmetros periodontais clínicos observados no grupo Sangramento moderado (IBG-LP/SM)	65
Tabela 7 - Correlação entre os parâmetros periodontais clínicos observados no grupo Sangramento severo (IBG-LP/SS).....	66
Tabela 8 - Análise histopatológica das amostras teciduais obtidas de pacientes incluídos no grupo IBG-S.....	67
Tabela 9 - Análise histopatológica das amostras teciduais obtidas de pacientes incluídos no grupo IBG-G.....	72
Tabela 10 - Análise histopatológica das amostras teciduais obtidas de pacientes incluídos no grupo IBG-LP/SL.....	80
Tabela 11 - Análise histopatológica das amostras teciduais obtidas de pacientes incluídos no grupo IBG-LP/SM.....	88
Tabela 12 - Análise histopatológica das amostras teciduais obtidas de pacientes incluídos no grupo IBG-LP/SS	94
Tabela 13- Correspondência entre achados microscópicos e os fenótipos clínicos.....	103

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

IBG-S	Interface biofilme gengiva -Saúde
IBG-G	Interface biofilme gengiva-Gengivite
IBG-LP/SL	IBG-Lesão profunda/sangramento leve
IBG-LP/SM	IBG-Lesão profunda/sangramento moderado
IBG-LP/SS	IBG-Lesão profunda/sangramento severo
P.S	Profundidade de sondagem
S.S	Sangramento à sondagem
I.P.I	Índice de placa
N.I.C.	Nível de inserção clínica
R.E.C	Recessão
HP	Hiperplasia
V	Vestibular
L	Lingual
DL	Disto lingual
DV	Disto vestibular
ML	Mesio lingual
MV	Mesio vestibular
E.J.	Epitélio juncional
E.G.	Epitélio gengival
D.CV.	Doença cardiovascular
DM1	Diabetes melitus tipo1
DM2	Diabetes melitus tipo 2
IL-1	Interleucina 1
TNF- α	Fator alfa de necrose tumoral
PGE ₂	Prostaglandina E ₂
MMP	Metaloproteinases de matriz
OR	<i>odds ratio</i>
RR	Risco relativo
CI	Intervalo de confiança
<i>P.g</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>C.rectus</i>	<i>Campylobacter rectus</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO DE LITERATURA	25
2.1	PATOGÊNESE DA GENGIVITE	27
2.2	EPIDEMIOLOGIA E PATOGÊNESE DA PERIODONTITE	29
2.3	SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO	36
3	PROPOSIÇÃO	41
4	MATERIAL E MÉTODOS	45
4.1	SELEÇÃO DAS AMOSTRAS	47
4.2	ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA	47
4.2.1	Identificação e anamnese	47
4.2.2	Coleta dos dados relativos ao exame periodontal	48
4.2.3	Crítérios adotados para exame periodontal	48
4.2.4	Divisão da amostra	49
4.3	ANÁLISE MICROSCÓPICA	51
4.3.1	Seleção e obtenção das amostras	51
4.3.2	Método de coloração	51
4.3.3	Crítérios para a análise microscópica	51
4.4	DOCUMENTAÇÃO FOTOGRÁFICA	54
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	55
5	RESULTADOS	57
5.1	ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA	59
5.2	ANÁLISE MICROSCÓPICA	66
6	DISCUSSÃO	105
7	CONCLUSÕES	119
	REFERÊNCIAS	123
	APÊNDICE	135
	ANEXOS	139

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

Tradicionalmente, a doença periodontal tem sido classificada de acordo com a apresentação clínica, história médica e odontológica dos pacientes (ARMITAGE, 2002, 2003, 2004). No entanto, existe uma grande heterogeneidade dentro de cada categoria diagnóstica, considerando-se os avanços na compreensão do papel da microbiota e no conhecimento dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na etiopatogênese da doença periodontal (ARMITAGE, 2002). A classificação atual da doença periodontal não fornece subsídios suficientes para o entendimento dos processos biológicos subclínicos que envolvem a complexa interação do biofilme com a resposta imunoinflamatória do hospedeiro (OFFENBACHER et al., 2007).

O conceito clássico de patogênese da doença periodontal foi modificado recentemente. Diversos estudos realizados durante a década de 70 e início da década de 80 sugeriram o papel central exercido por bactérias Gram-negativas, anaeróbios ou microaerófilas específicas no desenvolvimento de doença periodontal (LOE; THEILADE; JENSEN, 1965; SLOTS, 1979; SOCRANSKY, 1977). O papel protetor ou destrutivo das respostas imunoinflamatórias foi descrito nos estados de saúde e doença. O papel crítico dos neutrófilos – e seu mecanismo de ação - na destruição dos tecidos periodontais se tornou mais amplamente reconhecido (GENCO, R.J. et al., 1986; PAGE; SCHROEDER, 1976, 1981; RANNEY, 1991; SEYMOUR, 1987; VAN DYKE, 1985).

Neste período, a iniciação e progressão da doença periodontal foi descrita de acordo com as características histopatológicas por Page e Schroeder (1976), em diferentes estágios: lesão inicial, que se caracteriza por apresentar características de lesão aguda, com predomínio de neutrófilos, se manifestando até 4 dias após o acúmulo de placa; lesão precoce, que se caracteriza por acentuação dos achados microscópicos observados na lesão inicial, especialmente o aumento no número de linfócitos, que passam a representar cerca de 75% da população de células inflamatórias, observando-se o desenvolvimento de gengivite clinicamente; lesão estabelecida, a qual se caracteriza por acentuação dos achados observados na lesão precoce, especialmente aumento do número de linfócitos B e plasmócitos, significando cronificação da lesão; lesão avançada, que se caracteriza pela

proliferação apical e lateral das células do epitélio da bolsa, que se torna ulcerado, acompanhado de destruição de colágeno gengival e do tecido ósseo, levando à formação da bolsa periodontal.

Posteriormente, nas décadas de 80 e 90, pesquisas sugeriram que bactérias específicas eram responsáveis pela iniciação do processo de doença por meio da ativação da resposta do hospedeiro, a qual apresentava papel tanto protetor quanto destrutivo. A relação simples da resposta do hospedeiro ao desafio bacteriano permaneceu aceita como verdadeira quando se falava em medidas médias, mas grandes variações foram observadas na resposta do hospedeiro e na expressão clínica da doença (KORNMAN, 2008), provavelmente decorrentes de variações na susceptibilidade do indivíduo à doença periodontal, com características genéticas contribuindo para 30-60% da variabilidade na severidade clínica da periodontite (KORNMAN, 2008; LOE et al., 1986; MICHALOWICZ et al., 1991).

Atualmente, a doença periodontal é considerada como uma doença infecciosa e inflamatória complexa, envolvendo diferentes fatores etiológicos. A expressão clínica da doença não traduz simplesmente a relação entre o desafio bacteriano e a resposta do hospedeiro. Outros fatores considerados de risco, como fumo e diabetes podem influenciar o grau de severidade da doença por alterar os mecanismos protetores e destrutivos da resposta do hospedeiro.

Além disso, a partir da década de 90, a doença periodontal tem sido considerada como um fator de risco ao desenvolvimento de doenças distantes da cavidade bucal, como doenças cardiovasculares (BECK; OFFENBACHER, 2005; PAQUETTE; BRODALA; NICHOLS, 2007), diabetes mellitus (MEALEY; OCAMPO, 2007) e eventos adversos da gravidez (MICHALOWICZ; DURAND, 2007). Assim sendo, a doença periodontal não contribui apenas para a morbidez dentária, mas também para outras doenças. Para a melhor compreensão dessa inter-relação, é necessária uma clara definição de doença periodontal para se estabelecer critérios de risco ao desenvolvimento de outras doenças, influenciadas pela doença periodontal (BECK; OFFENBACHER, 2005; PRESHAW, 2009a; SANT'ANA, 2008).

Casanova e Abel (2004) propuseram um modelo de influência mútua dos sistemas biológicos do hospedeiro e da microbiota no desenvolvimento da doença, ou seja, interação entre características individuais (infecção bacteriana, fumo, obesidade e diabetes, entre outros) e genéticas do hospedeiro, levando a fenótipo biológico que resulta na apresentação clínica da doença (CASANOVA; ABEL, 2004).

Baseados neste conceito, Offenbacher et al. (2007) sugeriram que os sinais clínicos de doença poderiam ser agrupados para separar diferentes categorias clínicas de doença, propondo a criação de um sistema de classificação de doença periodontal baseada nos sinais clínicos, microbiológicos, inflamatórios e de resposta imunológica, de forma a representar fenótipos biológicos distintos que identificassem as diferentes formas de apresentação da doença periodontal, baseada na sua gravidade. Seus achados sugeriram que os pacientes poderiam ser subdivididos em cinco grupos distintos de doença periodontal de acordo com as medidas de profundidade de sondagem ($\leq 3\text{mm}$ ou $\geq 4\text{mm}$) e sangramento à sondagem ($\leq 10\%$; $10-49\%$; $\geq 50\%$), os quais estão associados a eventos microbiológicos, moleculares e imunológicos que determinam comportamento de maior risco à doença periodontal.

Embora esses estudos tenham levado à melhor compreensão dos processos biológicos envolvidos na expressão clínica da doença periodontal, é necessária identificação dos processos microbiológicos e das condições ambientais e genéticas que os regulam, bem como dos efeitos biológicos de modificadores reconhecidos da doença, como fumo e diabetes, e variações genéticas específicas que influenciam a expressão de periodontite (KORNMAN, 2008).

Finalmente, segundo Kornman (2008), o objetivo será definir os padrões de expressão nos tecidos periodontais relacionados a cada condição genética e ambiental e compreender o perfil de doença periodontal e parâmetros clínicos correspondentes, permitindo a construção de modelo de sistema biológico que inclua a condição de parâmetros-chave no nível biológico básico, crítico à definição da condição regulatória do tecido em qualquer momento. Esse conhecimento possibilitaria a determinação de novas abordagens preventivas e terapêuticas.

2 Revisão de Literatura

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 PATOGÊNESE DA GENGIVITE

Nossa compreensão sobre etiologia e patogênese das doenças e condições orais está continuamente mudando devido aos avanços no conhecimento científico (NOVAK, 2004). Um experimento clássico responsável por esse avanço foi o estudo ‘gingivite experimental no homem’ descrito por Løe, Theilade e Jensen (1965). Nesse estudo, os participantes selecionados foram examinados observando-se inflamação gengival, profundidade de sondagem e índice de placa. Após esse primeiro exame, o grupo foi orientado a deixar de executar qualquer procedimento de higiene oral e, após 2-3 semanas todos apresentavam sinais clínicos de gengivite. Alguns dias após a remoção mecânica da placa, a gengiva voltou a apresentar sinais de saúde. Este estudo foi significativo, pois forneceu dados convincentes de que mudanças significativas ocorrem na microflora bacteriana durante o desenvolvimento da gengivite. O fato de essas mudanças ocorrerem antes da gengivite ser diagnosticada clinicamente indica que estes microrganismos desempenham um papel na iniciação da inflamação periodontal. Além disso, os autores sugerem que o tempo no início da gengivite variou entre os indivíduos devido a diferenças individuais na resposta do hospedeiro (LOE; THEILADE; JENSEN, 1965).

Após esse trabalho sobre gengivite experimental, outros estudos investigaram o desenvolvimento da gengivite em seres humanos e em modelos animais (ATTSTROM; GRAF-DE BEER; SCHROEDER, 1975; LINDHE; RYLANDER, 1975; MATSSON; ATTSTROM, 1979; PAYNE et al., 1975; SCHROEDER; GRAF-DE BEER; ATTSTROM, 1975).

Lindhe, Hamp e Løe, em 1973, realizaram um estudo com cães beagle, demonstraram que a transição da gengivite para a periodontite não ocorre sempre, suportando a idéia de que a gengivite pode ser transitória, e que a gengivite crônica pode ser convertida para a periodontite (LINDHE; HAMP; LÖE, 1973).

No mesmo ano Schroeder, Munzel-Pedrazzoli e Page analisando biópsias gengivais sugeriram que uma lesão gengival precoce apresenta características de

uma reação de hipersensibilidade celular e que os linfócitos, possivelmente por fatores citotóxicos ou interações diretas entre as células, afetam a atividade de síntese de fibroblastos, levando a alterações em substâncias do tecido conjuntivo. Esses dados serviram de base para a apresentação de um novo conceito para a patogênese da gengivite humana (SCHROEDER; MUNZEL-PEDRAZZOLI; PAGE, 1973).

Então, Page e Schroeder (1976), sabendo que a gengivite progride com o tempo para a periodontite, descreveram os estágios da patogênese da doença periodontal que até então não estavam definidos claramente, e através de suas análises e de observações prévias de outros autores, permitiram uma subdivisão mais clara da doença em estágios de acordo com as características histopatológicas das lesões. Esses estágios foram chamados de lesão inicial, precoce, estabelecida e avançada, sendo que os três primeiros representam diferentes estágios de desenvolvimento da gengivite, enquanto que a lesão avançada representa a formação de bolsa.

Nesses estágios da classificação de Page e Schroeder mudanças ocorrem na natureza do infiltrado inflamatório que segundo Mackler et al. (1977) sugerem que a doença periodontal humana não é mediada por uma célula em particular, mas por vários tipos de células linfóides que se infiltram em diferentes estágios da doença (MACKLER et al., 1977).

Moore et al. (1982), demonstraram que a gengivite não resulta da proliferação de bactérias predominantes na saúde, mas de mudanças complexas que ocorrem na composição da placa, levando ao seu desenvolvimento (MOORE et al., 1982).

Haffajee, Socransky, Goodson (1983) e Goodson, Haffajee e Socransky (1984) em estudos longitudinais, observaram que a perda de inserção e destruição do osso alveolar ocorreu sem a manifestação da gengivite, porém esses dados foram obtidos de pacientes com doença periodontal pré-existente (GOODSON; HAFFAJEE; SOCRANSKY, 1984; HAFFAJEE; SOCRANSKY; GOODSON, 1983).

Em 1986, Page publicou uma revisão sobre a patogênese da gengivite, descrevendo as bactérias presentes na saúde e as mudanças microbianas que ocorrem durante o desenvolvimento da doença. Descreveu as mudanças que ocorrem durante os estágios da gengivite e suas manifestações clínicas, concluindo que a gengivite pode ser considerada uma doença devido ao conhecimento de sua

etiologia, patogênese e prognóstico, além de apresentar um claro conjunto de sinais e sintomas (PAGE, 1986).

Ranney (1986) discutindo a revisão de Page, acrescentou que o grau de especificidade bacteriana que causa a gengivite não é muito grande, e que um aumento na complexidade da flora por meio de várias combinações de várias espécies pode resultar em gengivite em circunstâncias diferentes, viu ainda que os indicadores bacterianos da condição gengival podem ser mais precisos em determinadas espécies associadas a saúde ao invés de espécies associadas a gengivite e que a gengivite não pode ser descartada como um precursor necessário para a periodontite, mas não invariavelmente progride para ela (RANNEY, 1986) .

2.2 EPIDEMIOLOGIA E PATOGÊNESE DA PERIODONTITE

O trabalho de Løe, Theilade e Jensen sobre gengivite experimental, estabeleceu a função da placa bacteriana como fator etiológico principal no desenvolvimento da gengivite. Assim, após seus achados, outros estudos sobre a influência da placa e o tipo bacteriano envolvidos nas doenças periodontais foram publicados, evidenciando-se a presença de determinadas espécies bacterianas em todas as formas de doença periodontal (SOCRANSKY, 1970). Além disso, alguns indivíduos desenvolviam formas mais agressivas da doença (BAER, 1971), reforçando os resultados de Løe, Theilade e Jensen de que o tempo de início da gengivite varia entre os indivíduos devido à influência de fatores genéticos, ambientais e comportamentais sobre a resposta do hospedeiro.

Assim, pesquisadores começaram a refletir sobre os mecanismos de defesa do hospedeiro e no papel primordial que sua resposta poderia exercer na patogênese da doença periodontal (GENCO, R.J. et al., 1974; LEHNER, 1972).

Paralelamente, outros trabalhos começaram a observar que fatores ambientais e comportamentais também poderiam refletir na manifestação da doença. Em um estudo realizado por Jensen (1974), 2047 indivíduos dinamarqueses de 16 a 45 anos, foram avaliados através de um questionário com relação a local de residência, idade, sexo, nível socioeconômico, frequência atual de visitas ao dentista, número de dentes presentes, hábitos de higiene oral e a frequência de visita ao dentista durante a infância. O nível socioeconômico foi determinado através de critérios como educação escolar, ocupação e renda familiar anual. Na faixa etária

de 35 a 45 anos, a visita regular ao dentista foi de 84% na classe social alta, 55% na classe social média e 37% na classe social baixa. As mulheres faziam visitas mais regulares que os homens, essa frequência também foi maior entre indivíduos jovens quando comparados com a população adulta. Essa diferença também foi observada com relação a população da área rural e urbana, com uma frequência maior de visitas nesse segundo grupo. Nos indivíduos de classe social mais alta observou-se maior cuidado com os dentes e os indivíduos de classes sociais mais baixas mostraram uma maior perda dos dentes precocemente (JENSEN, 1974).

Newman & Socransky (1976) com o objetivo de avaliar a natureza da microbiota na bolsa periodontal, selecionaram 20 pacientes, de 14 a 20 anos diagnosticados com periodontite, dos quais foram coletadas amostras de 34 sítios doentes e 7 saudáveis. Também selecionaram 10 pacientes na mesma faixa etária sem doença periodontal, dos quais 5 eram irmãos de pacientes diagnosticados com periodontite. Observaram um grande número de tipos específicos de bastonetes anaeróbios Gram-negativos nas lesões periodontais. A localização desses organismos em sítios de rápida destruição periodontal e sua patogenicidade em sistemas de modelo animal levaram os autores a sugerir a importância desse grupo de microrganismos na patogênese da doença periodontal. De acordo com seus achados e de outros estudos foi concluído que as doenças periodontais podem ser vista como um grupo de doenças com diferentes etiologias e curso clínico, mas com sintomatologia clínica similar (NEWMAN et al., 1976).

No ano seguinte, esses autores estudaram a predominância da microbiota presente no paciente periodontal. Foram selecionados 14 pacientes com menos de 20 anos para a amostragem bacteriana. Os pacientes apresentavam evidências radiográficas de mais de 50% de perda óssea em ao menos um ou mais primeiros molares permanentes ou incisivos, com pouca evidência clínica de inflamação. Duas amostras da porção apical das lesões periodontais e uma amostra de sítios clinicamente saudáveis foram coletadas de cada paciente. A predominância da microbiota cultivada nos sítios saudáveis e doentes foi notavelmente diferente, já que a microbiota dos sítios controle era predominantemente de cocos Gram positivos, enquanto que nos sítios doentes predominavam bastonetes Gram negativos. Sendo esses microrganismos patogênicos em estudos animais, os autores sugeriram que alguns deles poderiam apresentar um papel significativo na

iniciação ou progressão do processo patológico da periodontite (NEWMAN; SOCRANSKY, 1977).

Sabendo que as bactérias exercem um papel fundamental na etiologia da doença, Socransky (1977) revisou sobre a microbiologia da doença periodontal e concluiu que para uma melhor compreensão da patogênese da doença é necessário classificar os microrganismos encontrados na bolsa periodontal, distinguindo aqueles que são patogênicos dos compatíveis com o hospedeiro. Assim, para trabalhos futuros, a questão seria quais os tipos bacterianos responsáveis por formas específicas da doença (SOCRANSKY, 1977).

Seguindo o mesmo pensamento, Slots (1979) também relatou a importância de se identificar os microrganismos patogênicos envolvidos na doença periodontal. Através de suas observações concluiu que a bactéria subgingival difere de hospedeiro para hospedeiro e de sítio pra sítio em um mesmo indivíduo; que a presença de maiores quantidades de bactérias Gram negativas e anaeróbios está correlacionada a maior severidade da doença; que diferentes entidades clínicas estão associadas a diferentes depósitos subgingivais e que *Actinomyces* e outras espécies Gram positivas são importantes para a fixação inicial, colonização e persistência de espécies Gram negativas na bolsa periodontal (SLOTS, 1979).

Em 1978, Løe et al. publicaram seus levantamentos a respeito da história natural da doença periodontal. A primeira etapa tinha o objetivo de caracterizar a condição periodontal com relação à frequência, padrão e taxa de perda de suporte periodontal. Dois grupos foram avaliados, sendo um composto por indivíduos de 15 a 30 anos e outro de pacientes com 40 anos ou mais. O estudo foi conduzido em duas populações com características socioeconômicas e culturais distintas, uma envolvendo 565 estudantes noruegueses com amplo acesso a cuidados odontológicos e outra no Sri Lanka com 480 coletores de chá, sem acesso a cuidados odontológicos especializados. O grupo norueguês apresentou excelente higiene oral, gengivite moderada e pouca perda de inserção nos indivíduos mais jovens, aumentando com a idade. No grupo com mais de 30 anos a perda de inserção foi menor que 1 mm e nenhum dente apresentou mais de 5 mm de perda. Já no grupo do Sri Lanka, os indivíduos apresentaram pobre higiene oral e gengivite generalizada de moderada a severa. Houve pequena perda de inserção nos indivíduos mais jovens, aumentando com a idade e a perda de inserção foi maior

que 3 mm e um grande número de dentes apresentavam perda de inserção maior que 10 mm no grupo com mais de 30 anos de idade (LOE et al., 1978a).

Com o propósito de descrever o desenvolvimento e a progressão natural da doença periodontal, em uma segunda publicação, os mesmos autores utilizaram as amostras da pesquisa anterior numa investigação longitudinal. Notaram que a perda de inserção aumentou com o tempo em ambos os grupos. No grupo da Noruega a média da taxa de perda de inserção foi de 0,08 mm/ano e de 0,1 mm/ano aproximadamente nas superfícies mesiais e vestibulares respectivamente. No Sri Lanka, a média da taxa de perda de inserção foi de aproximadamente 0,30 mm/ano e 0,20 mm/ano nas superfícies mesiais e vestibulares respectivamente. Os autores concluíram que quando não há interferência de outros fatores a lesão periodontal progride com velocidade relativamente lenta (LOE et al., 1978b).

Page e Schroeder (1981) estudando sobre o papel bacteriano e a interação parasita/hospedeiro envolvida na patogênese da periodontite buscaram identificar e caracterizar a participação dos mecanismos de defesa do hospedeiro e o papel que podem exercer tanto na proteção do indivíduo quanto no processo destrutivo. Observaram que (1) a periodontite é causada por bactérias, porém sua interação com o hospedeiro é essencial para a doença se estabelecer e progredir; (2) que os sistemas de defesa não fornecem apenas proteção, mas participam ativamente do processo destrutivo, que é ativado simultaneamente ao processo protetor (3) e a prevalência de um ou outro processo é responsável por estabelecer o grau de destruição periodontal. Assim, o próximo passo seria entender os fatores e sistemas que participam nos mecanismos de defesa para que sua ação protetora seja melhorada, além disso, entender como fatores genéticos podem influenciar a relação parasita/hospedeiro e assim obter um melhor entendimento de como atuam na doença (PAGE; SCHROEDER, 1981).

Deste modo, diversos autores publicaram uma série de trabalhos explorando os mecanismos imunológicos envolvidos na doença, como a expressão linfocitária e defeitos na função de neutrófilos (GENCO, R.J. et al., 1986; RANNEY, 1991; SEYMOUR, 1987; SEYMOUR; POWELL; DAVIES, 1979; VAN DYKE, 1985; WALDROP et al., 1981)

Michalowicz et al. 1991, com o objetivo de analisar a contribuição do ambiente e de fatores genéticos envolvidos na doença periodontal, avaliaram 110 pares de gêmeos, incluindo 63 monozigóticos e 33 dizigóticos criados juntos e 14

pares de gêmeos monozigóticos criados separados. Encontraram um componente genético significativo para gengivite, profundidade de sondagem, perda de inserção e presença de placa. As estimativas de hereditariedade indicam que entre 38% a 82% da variância da população para estas medidas de doença periodontal pode ser atribuída a fatores genéticos. Assim, futuros estudos etiológicos devem considerar o papel das influências genéticas do hospedeiro (MICHALOWICZ et al., 1991).

Cutress, Powell e Ball (1982) avaliaram a progressão da doença periodontal em populações sem acesso a tratamento odontológico. Foram incluídos no estudo 398 indivíduos de 15 a 59 anos nas populações de Tonga e Samoa. Nas populações mais jovens houve maior acúmulo de placa e gengivite e com o avanço da idade houve uma maior porcentagem de indivíduos com doença periodontal e aumento na perda de inserção. Em todas as idades das populações houve uma alta prevalência de sangramento à sondagem. Em todos os critérios avaliados houveram maiores valores para o sexo masculino, com mudanças semelhantes em ambos os sexos com o avanço da idade. A perda óssea alveolar acometeu uma pequena parcela das populações apesar do acúmulo de placa significativo e da extensa presença de gengivite. Desta forma, os autores concluíram que provavelmente existem patógenos específicos associados a certas formas de doença periodontal (CUTRESS; POWELL; BALL, 1982).

Markkanen, Rajala e Paunio (1983), avaliaram a necessidade de tratamento periodontal numa amostra de 4752 indivíduos finlandeses com mais de 30 anos. Em todos os grupos etários, 51% dos indivíduos apresentaram bolsas periodontais de 4 a 6 mm, com bolsas maiores que 6 mm prevalecendo nos grupos acima de 50 anos. A porcentagem de indivíduos com estado periodontal saudável foi em média de 3,4%. Observou-se também uma maior prevalência de homens com bolsas moderadas e profundas (MARKKANEN; RAJALA; PAUNIO, 1983).

Beck et al, (1984) examinando uma amostra de 1200 indivíduos dos quais 40% apresentaram sangramento à sondagem e a porcentagem dos sítios com sangramento aumentou com a idade. No grupo de 25 a 44 anos, 25% dos indivíduos apresentaram bolsas periodontais de 3-6 mm. Nos grupos com mais de 45 anos a porcentagem obtida foi de 30%. As bolsas com mais de 6 mm também foram mais frequentes nesse grupo, apesar da pequena porcentagem (6,8%), sendo este grupo considerado o de maior risco. As diferenças entre homens e mulheres não foram estatisticamente significante (BECK et al., 1984).

Além dos trabalhos já descritos de Løe et al. um outro estudo sobre a história natural da doença periodontal foi publicado em 1986, com a mesma amostra de 480 trabalhadores do Sri Lanka. Este trabalho se iniciou em 1970 e através de um estudo longitudinal de 15 anos de duração os autores observaram a existência de grupos susceptíveis à destruição periodontal. No exame inicial foi identificada grande quantidade de sangramento à sondagem em todos os grupos de idade. A perda de inserção proximal foi de 3,5 mm em média na faixa etária de 30 anos, e esses valores aumentaram ao longo dos anos. Também foi avaliada a quantidade de dentes presentes, aos 45 anos, o grupo que apresentou progressão moderada da doença, teve uma perda de 7 dentes em média. Essas perdas ocorreram devido à doença periodontal, já que a população estudada não apresentava cáries. Foram identificados indivíduos com rápida progressão da doença periodontal (8%), com progressão moderada (81%) e um grupo que não exibiu progressão da doença periodontal (11%). Apesar da progressão contínua e constante da doença, os autores não descartaram que episódios distintos de exacerbação local sejam possíveis mecanismos de progressão da doença (LOE et al., 1986).

Em anos anteriores alguns autores haviam observado que a periodontite apresentava formas mais agressivas (JOHNSON et al., 1980; LILJENBERG; LINDHE, 1980), além disso, a progressão da doença não ocorria de forma contínua, sugerindo uma condição dinâmica de exacerbação e remissão da doença, bem como a presença de períodos de inatividade (GOODSON; HAFFAJEE; SOCRANSKY, 1984; GOODSON et al., 1982; SOCRANSKY et al., 1984) (LISTGARTEN, 1986). Outros trabalhos têm mostrado que a progressão cíclica de formas crônicas de periodontite parecem ser influenciadas por mecanismos imunorregulatórios (GEMMELL; MARSHALL; SEYMOUR, 1997; GEMMELL; SEYMOUR, 2004; GEMMELL; YAMAZAKI; SEYMOUR, 2007).

Revisando a patogênese da periodontite, Listgarten (1986) enfatizou os aspectos que poderiam ser relevantes para o desenho de ensaios clínicos. Assim, de acordo com os trabalhos publicados na época, a periodontite é uma inflamação do tecido periodontal que inclui a destruição dos tecidos periodontais de suporte. Sua etiologia está baseada em um desequilíbrio na interação parasita/hospedeiro que ocorre quando há alterações na quantidade e qualidade da microbiota periodontal e/ou na alteração da resposta do hospedeiro à população bacteriana. Através da análise de estudos epidemiológicos, este autor também estabeleceu o

padrão de destruição periodontal o qual descreveu que ocorre de forma episódica, que os períodos de doença ativa podem ser relativamente breves, enquanto que a taxa de perda de inserção durante estes episódios podem ser relativamente rápida, porém seu início, término, e exata duração não estão precisamente determinados (LISTGARTEN, 1986).

Mais estudos avaliaram diferentes populações em diversos países e encontraram características semelhantes com relação ao envolvimento de fatores comportamentais e sociodemográficos na periodontite, demonstrando serem indicadores de risco para a doença (CRAIG et al., 2001; DOLAN et al., 1997; DRURY; GARCIA; ADESANYA, 1999). Embora se saiba que a periodontite seja principalmente resultado de um desequilíbrio entre o desafio microbiano e a susceptibilidade do hospedeiro, o contexto socioeconômico parece ter impacto sobre a prevalência e gravidade da periodontite em uma população (BOURGEOIS; DOURY; HESCOT, 1999; GJERMO et al., 2002; GUGUSHE, 1998).

Albandar 2002, em uma revisão sobre a epidemiologia da doença periodontal sobre a população americana observou que menos de 10% da população apresentou formas avançadas da doença, tendo o sexo masculino apresentado higiene bucal mais deficiente do que as mulheres, e as visitas ao dentista foram mais frequentes nas pessoas acima de 35 anos (ALBANDAR, 2002b).

Desta forma, com o passar dos anos, estudos em animais e humanos demonstraram o papel fundamental das bactérias no desenvolvimento e manifestação da gengivite e periodontite, alterando assim a patogênese, prevenção e tratamento das doenças.

Os patógenos periodontais interagem com a resposta do hospedeiro, fatores ambientais e agentes infecciosos determinando a gravidade da doença. Para que ocorra a doença, as bactérias são essenciais, mas insuficientes; a susceptibilidade do hospedeiro e seus fatores etiológicos primários são determinantes. Para todas as formas de doença periodontal as características ultraestruturais e histopatológicas da destruição tecidual são idênticas. As citocinas pró-inflamatórias IL-1 e TNF- α promovem o aumento da produção de PGE₂ e metaloproteinases de matriz (MMP) as quais vão atuar na destruição dos tecidos de suporte (LOWE, 2004; SLOTS; KAMMA, 2001). O aumento do infiltrado de neutrófilos no tecido conjuntivo subjacente ao epitélio juncional, além dos mecanismos subsequentes da inflamação são orquestrados pela produção de

citocinas e mediadores inflamatórios incluindo IL-1, IL-6, TNF- α e PGE₂ que poderiam estimular a síntese hepática de proteínas de fase aguda pelo fígado (OFFENBACHER; BECK, 2005).

Kornman (2008) relatou como a aquisição de novos conhecimentos sobre o envolvimento de bactérias específicas e mecanismos imunoinflamatórios no desenvolvimento da doença periodontal, além das condições ambientais e genéticas que os regulam, resultaram em uma nova forma de definição da patogênese da doença (KORNMAN, 2008).

2.3 SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO

Ao longo dos anos vários sistemas de classificação para as doenças periodontais foram usados de acordo com o conhecimento que se tinha sobre a doença. Assim, com o passar dos anos e com uma melhor compreensão sobre os mecanismos envolvidos em sua patogênese esses sistemas de classificação foram sendo modificados.

A principal mudança ocorreu a partir de 1960 quando novos estudos sobre a microbiologia periodontal começaram a surgir, mudando profundamente o conceito de classificação (ELLISON, 1970; GENCO, R.J.; EVANS; ELLISON, 1969; KEYES, 1970; LOE; THEILADE; JENSEN, 1965; NEWMAN; SOCRANSKY, 1977; NEWMAN et al., 1976; SOCRANSKY, 1970, 1977), esses trabalhos marcaram o início da dominância do paradigma de que a doença periodontal é causada por uma associação da infecção bacteriana e a resposta do hospedeiro.

Listgarten (1986) analisou as alterações ocorridas na última década na classificação da periodontite e a compreensão sobre a doença. Observou que classicamente a periodontite era dividida em um número de categorias baseadas no que era considerada a principal etiologia da doença em cada caso. Uma definição clara do que era periodontite dificultava a comparação em estudos epidemiológicos, que apresentavam prevalências diferentes (MARSHALL, 1955; RUSSELL, 1967; SCHEI, 1959). Assim, de acordo com a classificação de 1972 os principais fatores etiológicos foram frequentemente divididos em fatores sistêmicos mal definidos e fatores locais mais facilmente detectáveis.

Nos anos seguintes mudanças substanciais ocorreram no entendimento da patogênese da doença. Infecções microbianas surgiram como a principal e mais

provável causa da periodontite, além de outros fatores como trauma (WAERHAUG, 1979), alterações hormonais e disfunções de leucócitos agindo para modificar a resposta do tecido à infecção.

Assim, categorias adicionais foram sugeridas para representar parte das formas mais variadas da doença que ocorrem em pacientes mais jovens (LISTGARTEN, 1986). Dentre elas estão incluídas formas relativamente raras de periodontite, tais como periodontite juvenil, que tem características bem definidas (BAER, 1971) (SAXEN, 1980) (LISTGARTEN; LAI; EVIAN, 1981).

Além disso, o trabalho de Page (1986) sobre a patogênese da gengivite, mostrou que esta poderia ser considerada uma doença isolada. Assim, a necessidade de um novo sistema de classificação que englobasse a gengivite como uma entidade clínica distinta se tornou necessária.

Então alterações foram feitas no antigo sistema de classificação e novas categorias de doença foram criadas. Deste modo em uma revisão sobre a classificação da doença periodontal Armitage (2002) descreveu como o entendimento sobre a patogênese da doença periodontal promoveu mudanças na classificação da doença que culminou na classificação de 1999. Assim, ao longo dos anos, muitas foram as propostas de classificação da doença periodontal. Esses sistemas de classificação foram sofrendo modificações com o passar do tempo e com as novas descobertas sobre a patogênese da doença, sendo constantemente alterados. Posteriormente, um maior conhecimento sobre a complexa interação entre o biofilme e a resposta do hospedeiro surgiu, assim como a influência de fatores ambientais e sistêmicos na progressão e severidade da doença. Desta forma, qualquer tentativa de agrupar as doenças que afetam o periodonto é repleta de dificuldades. Apesar disso, constantemente especialistas se reúnem para desenvolver um novo sistema de classificação ou aperfeiçoar um já existente (ARMITAGE, 2002, 2003, 2004).

A partir da década de 90, a possibilidade da doença periodontal ser considerada como um fator de risco para o desenvolvimento de outras doenças passou a ser estudada (BECK; OFFENBACHER, 2005; PRESHAW, 2009b; SANT'ANA, 2008; SCHENKEIN, 2002).

Assim, vários estudos epidemiológicos encontraram uma associação positiva entre doença periodontal e doença cardiovascular (BECK et al., 2001;

BECK; OFFENBACHER, 2005; DESVARIEUX et al., 2003; GENCO, R.; OFFENBACHER; BECK, 2002).

Genco, Offenbacher e Beck (2002) sugeriram a investigação de uma possível redução na doença cardíaca que fosse clinicamente significativa, resultante da prevenção ou tratamento da doença periodontal (GENCO, R.; OFFENBACHER; BECK, 2002).

Com o objetivo de fornecer um resumo quantitativo da doença periodontal como fator de risco para doença cardiovascular, Janket et al. (2003) realizaram uma revisão, observando que o risco relativo de eventos cardiovasculares em indivíduos com doença periodontal foi de 1.19 comparado com os pacientes que não apresentavam doença periodontal. Em pacientes com mais de 65 anos, esse índice aumentou para 2.85. A doença periodontal estaria relacionada com 19% do aumento de risco para doenças cardiovasculares e, para pacientes maiores de 65 anos, aumentaria o risco para 44%. Embora o incremento do risco entre sujeitos com e sem doença periodontal na população geral seja modesta (aproximadamente 20% das causas aproximando 40% da população que apresentava doença periodontal), este sutil aumento, poderia representar impacto moderado na saúde pública (JANKET, 2003).

Recentes estudos observacionais demonstram um modesto, mas estatisticamente significativo aumento no risco para doenças cardiovasculares entre pessoas expostas a doença periodontal ou infecções (PAQUETTE; BRODALA; NICHOLS, 2007).

A doença periodontal severa está associada com a aterosclerose em jovens sistematicamente saudáveis, segundo Cairo et al. (2008). Ao realizar um estudo onde verificou 90 indivíduos jovens (≤ 40 anos), divididos em dois grupos: teste – 45 com doença periodontal grave e controle - 45 pacientes sem história de doença periodontal, separados também de acordo com sexo, índice de massa corporal e tabagismo. A espessura média da artéria carótida foi avaliada por ultrassonografia bilateral. Como resultado, os autores concluíram que periodontite severa está associada à aterosclerose sub-clínica em pacientes sistemicamente saudáveis (CAIRO et al., 2008).

Além das doenças cardiovasculares, estudos têm procurado investigar o papel do diabetes mellitus na doença periodontal, visto que pacientes diabéticos

parecem apresentar doença periodontal mais prevalente e severa do que pacientes não diabéticos.

Salvi et al. em 2005, avaliaram as alterações clínicas e microbiológicas decorrentes do acúmulo de placa por 3 semanas e após a restituição de hábitos de higiene bucal ideais para controle de placa dentobacteriana por 2 semanas. No grupo teste, foram incluídos 9 pacientes diabéticos tipo 1, com bom controle glicêmico e idade média de 25.6 anos e no grupo controle foram incluídos 9 pacientes saudáveis com idade média de 24.8 anos. Amostras de placa subgingival foram coletadas de 1 sítio/quadrante no exame inicial, aos 21 e aos 35 dias e foram analisadas por meio de hibridização DNA-DNA. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nos diferentes períodos de tempo entre os índices de placa e gengival. No entanto, os indivíduos diabéticos apresentaram maior porcentagem de sítios com maior índice gengival aos 7 e 21 dias. As contagens médias pela sonda de DNA de microrganismos dos complexos, vermelho e laranja, aumentaram significativamente de 0 a 21 dias e reduziram significativamente de 21 a 35 dias, após o restabelecimento das medidas de higiene bucal. Esses resultados indicaram que ambos os grupos reagem com inflamação à presença de bactérias, no entanto, a resposta em diabéticos é mais precoce e mais exacerbada (SALVI et al., 2005).

Há uma variedade grande da condição periodontal dos diabéticos assim como há também nos não diabéticos. O grau de controle do metabolismo parece ter papel determinante no risco à doença periodontal. Quanto mais pobremente controlado for o nível de glicose no sangue, maior é a prevalência e severidade da doença periodontal. A duração da doença, bem como a idade do paciente, também são importantes na progressão e severidade da doença periodontal (MEALEY, 2000; MEALEY; OCAMPO, 2007).

Outro fator de risco para a doença periodontal é o fumo. O tabagismo está associado a uma variedade de condições orais, incluindo as doenças periodontais. A evidência experimental acumulada ao longo das últimas duas décadas indicou que o tabagismo é provavelmente um fator de risco real para a periodontite. Esta exposição ambiental tem sido associada a um aumento na probabilidade de desenvolver periodontite clinicamente detectável. Fumantes apresentam uma maior prevalência e severidade da doença periodontal, quando comparados aos não fumantes (ALBANDAR et al., 2000; BERGSTROM; ELIASSON; DOCK, 2000b;

DOLAN et al., 1997; HOLM, 1994; ISMAIL; BURT; EKLUND, 1983; MARTINEZ-CANUT; LORCA; MAGAN, 1995).

Grande parte da literatura indicou também que os fumantes com periodontite respondem de forma menos favorável aos tratamentos não cirúrgicos, cirúrgicos e de regeneração periodontal. Além disso, estudos em longo prazo apontam que o tabagismo foi associado com a recorrência da doença periodontal durante a manutenção periodontal; o efeito pareceu ser dependente da dose, pois os fumantes pesados (> 10 cigarros / dia) apresentavam maiores níveis de progressão da doença. A indicação de que os ex-fumantes têm menores níveis de risco para periodontite em comparação com os fumantes é considerada a mais forte evidência disponível de que a cessação tabágica irá resultar em melhoria da saúde periodontal e que o aconselhamento à cessação do tabagismo deve ser uma parte integrante da terapia periodontal e prevenção (TONETTI, 1998).

No mesmo ano, Axelsson, Paulander e Lindhe analisaram a condição dentária e hábitos de fumar em amostras aleatórias de indivíduos de 35 -, 50 -, 65 -, e 75 anos de idade (n = 1093), na Suécia. As seguintes variáveis clínicas foram registradas por quatro dentistas bem calibrados: número de indivíduos edêntulos, número de dentes perdidos, o nível de inserção, e envolvimento de furca. Além disso, responderam um questionário de hábitos de fumo, hábitos de higiene bucal, hábitos alimentares, entre outros. O percentual de fumantes em 35 -, 50 -, 65 - e 75 anos de idade foi de 35%, 35%, 24% e 12%, respectivamente. Em 75 anos de idade, 41% dos fumantes eram desdentados em comparação com 35% dos não fumantes. Os fumantes apresentaram a maior perda de inserção média em todas as faixas etárias. Concluiu-se que o tabagismo é um indicador de risco significativo para a perda dental, perda de inserção e cárie dentária (AXELSSON; PAULANDER; LINDHE, 1998).

Devido aos avanços no entendimento da microbiologia do biofilme, assim como nos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na patogênese da doença periodontal, Offenbacher et al. (2007) propôs identificar novas categorias clínicas que representassem os distintos fenótipos biológicos. Este estudo forneceu evidências para a criação de uma nova definição de doença que nos permite identificar quatro fenótipos biológicos distintos de doença que são influenciados pela presença de placa, raça, gênero e diabetes.

3 Proposição

3 PROPOSIÇÃO

Os objetivos deste estudo são:

- avaliar a prevalência dos diferentes biótipos periodontais de acordo com os critérios definidos por Offenbacher et al. (2007) dentre os pacientes atendidos na Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo correlacionando-os com as condições sistêmicas dos pacientes;
 - investigar se existe relação entre os fenótipos clínicos e os achados microscópicos clássicos relacionados à patogênese da doença periodontal.
-
-

4 Material e Métodos

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Seleção da amostra

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, sob o nº 014/2010 (Anexo I). Todos os voluntários foram informados quanto à natureza da pesquisa e, aqueles que concordaram com a participação, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo II) previamente à coleta das amostras.

Foram selecionados a partir do banco de dados dos setores de Triagem da Faculdade de Odontologia de Bauru, da Universidade de São Paulo, após autorização do Chefe do Setor de Triagem da FOB-USP, Prof. Dr. José Henrique Rubo, (Anexo III), prontuários clínicos de pacientes atendidos nas Clínicas Integrada Reabilitadora e Periodontia da Graduação e Pós-Graduação da FOB-USP com preenchimento completo dos dados relativos à condição periodontal, conforme modelo apresentado (Anexo IV), com o Termo de Consentimento devidamente assinado (Anexo V).

Foram excluídos do estudo os pacientes que, ao serem informados da realização de análise microscópica do tecido removido durante a cirurgia periodontal, não aceitaram participar do estudo. Também foram excluídos do estudo todos os prontuários clínicos incompletamente preenchidos.

4.2 Análise epidemiológica

4.2.1 Identificação e anamnese

Foram coletados dados relativos à história médica atual e pregressa de todos os prontuários incluídos no estudo a partir da ficha de anamnese, incluindo medicamentos atualmente utilizados, doenças sistêmicas presentes, tratamentos médicos realizados e hábito de fumar. Os dados obtidos foram armazenados em documento do software Excel, conforme exemplificado no Anexo VI.

4.2.2 Coleta dos dados relativos ao exame periodontal

Foram coletados os dados relativos às medidas de profundidade de sondagem, recessão ou hiperplasia gengival e índice de sangramento à sondagem obtidas de 6 sítios de cada dente presente na cavidade bucal existentes nos prontuários clínicos selecionados.

4.2.3 Critérios do exame periodontal adotados na FOB

Para obtenção das medidas de profundidade de sondagem manual, em milímetros, a sonda periodontal milimetrada é introduzida no sulco gengival até que o tecido ofereça resistência a sua penetração. As medidas de sondagem são realizadas em seis sítios/dente (mesiovestibular - MV, centro da face vestibular - V, distovestibular - DV, mesiolingual - ML, centro da face lingual - L e distolingual - DL), posicionando-se a sonda o mais paralelamente possível ao longo-eixo do dente.

A medida da recessão também é obtida por meio do uso de sonda periodontal milimetrada, em seis sítios/dente, e determinada pela distância da margem gengival à junção cimento-esmalte. Da mesma forma, a medida da hiperplasia também é determinada pela distância da margem gengival à junção cimento-esmalte, mas anotada na ficha clínica com sinal negativo.

A partir das medidas de profundidade de sondagem e recessão ou hiperplasia da margem gengival foi calculado o nível de inserção clínica de cada paciente, a partir da fórmula:

$$\begin{aligned} \text{NIC} &= \text{P.S.} - \text{hiperplasia} \\ &\text{ou} \\ \text{NIC} &= \text{P.S.} + \text{recessão} \end{aligned}$$

onde NIC- nível de inserção clínica; P.S.- profundidade de sondagem.

O índice de sangramento à sondagem é realizado de acordo com a proposta de Ainamo e Bay (1975), em seis sítios/dente. A presença de sangramento à sondagem até 15 segundos após a remoção da sonda do interior do sulco é

anotada em ficha clínica com o valor de 1 quando presente e 0 quando ausente (AINAMO; BAY, 1975).

O índice de placa é investigado em quatro sítios/dente, de acordo com a proposta de O'Leary et al. (1972) após o uso de solução evidenciadora de placa. A presença de placa nas faces M, V, D e L é anotada na ficha clínica com o valor 1 e sua ausência como 0 (O'LEARY; DRAKE; NAYLOR, 1972).

4.2.4 Divisão da amostra

Após a coleta dos dados, os pacientes foram divididos em cinco grupos, de acordo com a proposta de Offenbacher et al. (2007), como será brevemente descrito a seguir (Figura 1):

- Grupo saúde (IBG-S): ausência de bolsas com profundidade de sondagem > 3mm e sangramento à sondagem presente em até 10% dos sítios;
 - Grupo gengivite (IBG-G): ausência de bolsas com profundidade de sondagem > 3mm e sangramento à sondagem presente em, no mínimo, 10% dos sítios;
 - Grupo Interface biofilme gengiva - lesão profunda/sangramento leve (IBG-LP/SL): presença de bolsas periodontais > 3mm e sangramento à sondagem em até 10% dos sítios;
 - Grupo Interface biofilme gengiva - lesão profunda/sangramento moderado (IBG-LP/SM): presença de bolsas periodontais > 3mm e sangramento à sondagem em 10-49% dos sítios;
 - Grupo Interface biofilme gengiva - lesão profunda/sangramento severo (IBG-LP/SS): presença de bolsas periodontais > 3mm e sangramento à sondagem em, no mínimo, 50% dos sítios.
-

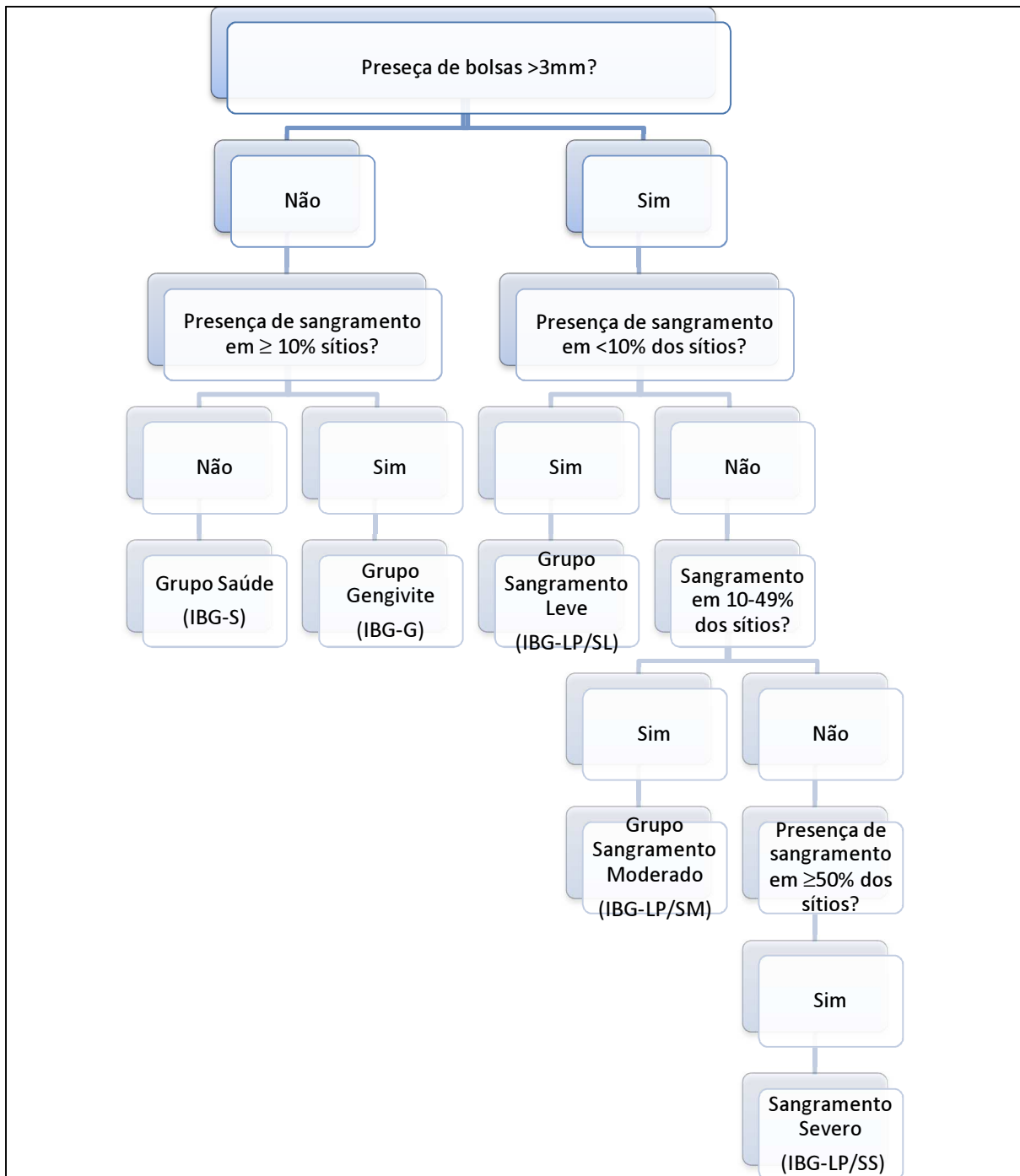


Figura 1- Diagrama de fluxo para divisão da amostra nos diferentes grupos

4.3 Análise microscópica

4.3.1 Seleção e obtenção das amostras

Após a divisão da amostra em grupos, foram obtidas aleatoriamente amostras de tecido mole das áreas de bolsas periodontais falsas ou verdadeiras de 25 pacientes incluídos nos grupos IBG-S (n=2), IBG-G (n=4), IBG-LP/SL (n=7), IBG-LP/SM (n=6) e IBG-LP/SS (n=6), os quais foram submetidos a tratamento cirúrgico da doença periodontal, exodontia de dentes condenados, aumento de coroa clínica ou cirurgias periodontais plásticas e reconstrutivas. As amostras teciduais obtidas foram encaminhadas para o Serviço de Anatomia Patológica, da Disciplina de Patologia, Departamento de Estomatologia da FOB-USP para avaliação anátomo-patológica.

Análise em microscopia ótica convencional

4.3.2 Método de coloração

Após inclusão dos espécimes em parafina, os cortes microscópicos foram corados pela técnica da Hematoxilina-eosina de Harris, segundo protocolo de rotina do Laboratório de Anatomia Patológica da FOB – USP.

4.3.3 Critérios para a análise microscópica

A observação das diversas características microscópicas foi descritiva, e os dados coletados foram organizados em quadro específico (Figura 2). A análise microscópica foi realizada por dois examinadores previamente treinados e desconhecedores dos grupos aos quais pertencia o espécime avaliado, identificado por meio de siglas, em microscópio ótico convencional.

Figura 2 - Quadro elaborado com os dados referentes às características microscópicas das lesões coradas pela técnica da hematoxilina e eosina

TECIDO	PARÂMETROS		Caso	Caso	Caso	Caso	Caso	Caso
EPITÉLIO GENGIVAL	Espessura							
	Ceratinização							
EPITÉLIO SULCULAR	Espessura							
	Ceratinização							
EPITÉLIO JUNCIONAL	Espessura							
	Ceratinização							
	Exocitose							
	Ulceração							
TECIDO CONJUNTIVO	NORMAL							
	I N F I L T R A D O		Neutrófilos					
			Eosinófilos					
			Macrófagos					
			Linfócitos					
			Plasmócitos					
			Corpúsculo de Russel					
			Seroso (edema)					
	E X S U D A T O		Purulento (abscedação)					
			Fibrinoso (Pseudo membranoso)					

Continuação

		Intensidade	
		Distribuição do infiltrado	
		L	Subepitelial EJ
		O	Subepitelial EG
		C	
		A	
		L	Conjuntivo Submucoso
OUTRAS OBSERVAÇÕES	Placacidentobacteriana (aglomerados)		
	Cálculo		
	Áreas hemorrágicas		
	Cementículos		
	Fragmentos de cimento curetados		
	Áreas de fibrose		

A partir dos achados microscópicos, o diagnóstico das lesões foi determinado segundo os critérios definidos por Page e Schroeder (1976), conforme brevemente descrito a seguir.

- Lesão inicial: aumento do número de neutrófilos presentes no epitélio juncional; proliferação das células mais coronais do epitélio juncional; aumento do número de células inflamatórias, especialmente neutrófilos, linfócitos e monócitos/macrófagos; infiltrado inflamatório localizado abaixo do EJ, correspondendo a 5-10% do tecido conjuntivo gengival; dilatação de vasos sanguíneos; proliferação vascular; perda de colágeno perivascular; presença de proteínas séricas, especialmente fibrina, extravascularmente (gengivite suave)

- Lesão precoce: acentuação das características da lesão inicial; acúmulo de linfócitos imediatamente abaixo do epitélio juncional; alterações citopáticas dos fibroblastos residentes; maior perda de colágeno, atingindo de 60-70% da área de tecido conjuntivo gengival; infiltrado inflamatório composto por monócitos/macrófagos, neutrófilos e, especialmente, linfócitos, os quais compreendem 75% da população de células inflamatórias (gengivite).
- Lesão estabelecida: proliferação acentuada das células coronais e laterais do epitélio juncional; aumento da migração de neutrófilos para o epitélio juncional; aumento da proporção de plasmócitos (10-30% da população de células inflamatórias; aumento da área do infiltrado inflamatório; perda contínua de colágeno e matriz de tecido conjuntivo; início da proliferação apical das células do epitélio juncional; formação inicial de bolsa devido ao edema (gengivite crônica).
- Lesão avançada: persistência das características de lesão estabelecida; extensão da lesão para o osso alveolar e ligamento periodontal com significativa perda óssea; perda contínua de colágeno abaixo do epitélio da bolsa e no espaço do ligamento periodontal; formação de bolsa periodontal, com migração apical do EJ; aumento da área ocupada pelo infiltrado inflamatório; predomínio de plasmócitos, que compreendem mais que 50% da população de células inflamatórias (periodontite).

Após a determinação do diagnóstico microscópico das lesões, os códigos das lâminas foram revelados. O grau de correspondência entre os achados clínicos e microscópicos foi então calculado e expresso em porcentagem.

4.4 Documentação fotográfica

Os cortes microscópicos foram fotografados para fins de documentação dos fenômenos estudados em câmera digital MicroPublisher 3.3 RTV (Q Imaging, Canadá).

4.5 Análise estatística

A unidade de análise foi o sítio. Os resultados foram expressos em média \pm desvio-padrão para os diferentes grupos. Os resultados obtidos foram comparados entre si por meio de teste de análise de variância múltipla. A identificação dos grupos nos quais existiam diferenças estatisticamente significantes foi realizada por meio de análise complementar pelo método de Dunn. Foi adotado nível de significância de 5% ($\alpha = 0.05$).

A correlação entre os parâmetros periodontais e outras condições sistêmicas e com o infiltrado inflamatório foi investigado por meio do teste de correlação de Spearman. A influência do fumo e de doenças sistêmicas, como diabetes mellitus e doenças cardiovasculares, nos diferentes grupos foi investigada pelo teste exato de Fischer e Chi-quadrado, com nível de significância de 5%.

O risco de desenvolvimento de doenças sistêmicas nos diferentes grupos foi investigado por meio de razão de proporção (*odds ratio*) e risco relativo (RR), com nível de significância de 5%.

5 Resultados

5.RESULTADOS

5.1 Análise epidemiológica

Foram examinados 351 prontuários de pacientes atendidos nas clínicas de Graduação e Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Bauru-USP, dos quais 313 apresentaram preenchimento adequado dos dados periodontais dos pacientes, permitindo sua inclusão no estudo. A distribuição dos pacientes de acordo com a proposta de Offenbacher et al. (2007) está ilustrada no Gráfico 1, a seguir.

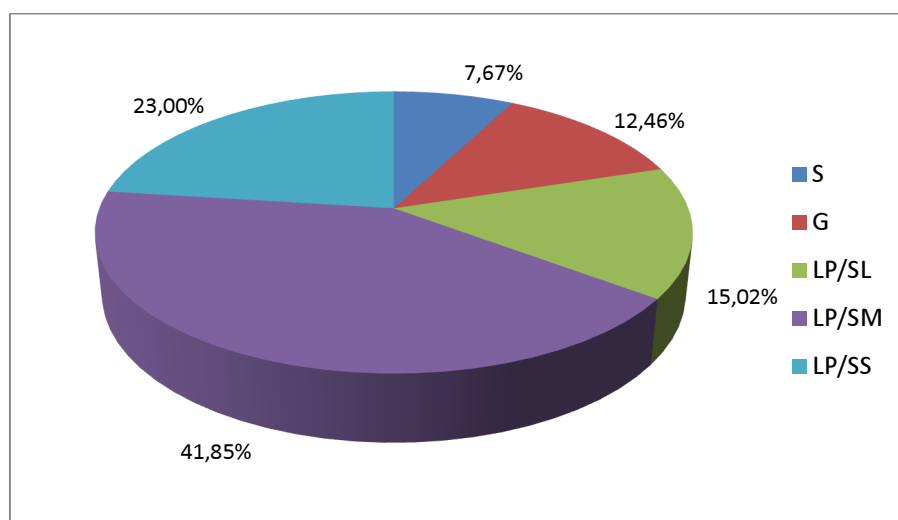


Gráfico 1- Distribuição da frequência de indivíduos incluídos nos diferentes grupos de doença periodontal, de acordo com a classificação de Offenbacher et al. (2007)

A idade média dos pacientes incluídos no estudo foi de $42,93 \pm 14,48$ anos, sendo a mínima de 12 e a máxima de 76 anos. Não houve diferenças estatisticamente significantes na idade média dos pacientes incluídos nos diferentes grupos, segundo o teste Kruskal-Wallis, conforme pode ser observado na tabela 1. Nesta estão descritas as características gerais da amostra de acordo com as categorias de doença.

Tabela 1- Características gerais da amostra, de acordo com as categorias de saúde e doença

	S (n=24)	G (n=39)	LP/SL (n=47)	LP/SM (n=131)	LP/SS (n=72)	p
Idade	42,92±19,68 ^a	42,00±16,14 ^a	38,37±15,54 ^a	44,11±13,67 ^a	44,18±11,86 ^a	0.42 ⁺
Dentes perdidos	3,54±5,79 ^{a,c}	4,74±5,65 ^{a,c}	5,46±4,38 ^{a,b,c}	6,35±4,14 ^b	4,41±3,65 ^{a,c}	<0.0001 ⁺
Sexo:						
homens	9 (37,5%)	13 (33,3%)	20 (42,7%)	43 (32,8%)	27 (37,5%)	0.78*
mulheres	15 (62,5%)	26 (66,7%)	27 (57,3%)	88 (77,2%)	45 (62,5%)	
Diabetes	2 (8,33%)	5 (12,82%)	3 (6,38%)	11 (8,39%)	6 (8,33%)	0.73*
DM1	1	1	1	3	0	
DM2	1	4	2	8	6	
DCV: sim	5 (20,83%)	15 (38,46%)	7 (14,89%)	33 (25,19%)	22 (30,55%)	0.12*
DCV: não	19	24	40	98	50	
Fumo						
Sim	0 (0%)	0 (0%)	9 (2,87%)	19 (6,07%)	12 (3,83%)	0.015*
Não	24 (100%)	39 (100%)	38 (97,13%)	112 (93,93%)	60 (96,17%)	

⁺ Kruskal-Wallis; *teste chi-quadrado

Letras iguais na linha *Dentes perdidos e idade* representam ausência de diferenças estatisticamente significantes entre os grupos

A maioria dos pacientes incluídos no estudo eram mulheres (64,15%), sem diferenças estatisticamente significante entre os grupos, segundo o teste chi-quadrado.

Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos relativamente à presença de diabetes mellitus (p=0.73; teste chi-quadrado). Dos 313 prontuários examinados, 27 (8,62%) eram de pacientes diabéticos. Dentre estes, 6 eram diabéticos tipo 1, fazendo uso regular de insulina e 21 eram do tipo 2, tratados por meio de medicamentos hipoglicemiantes orais. No Gráfico 2, está representada a distribuição da frequência de pacientes diabéticos nos diferentes grupos.

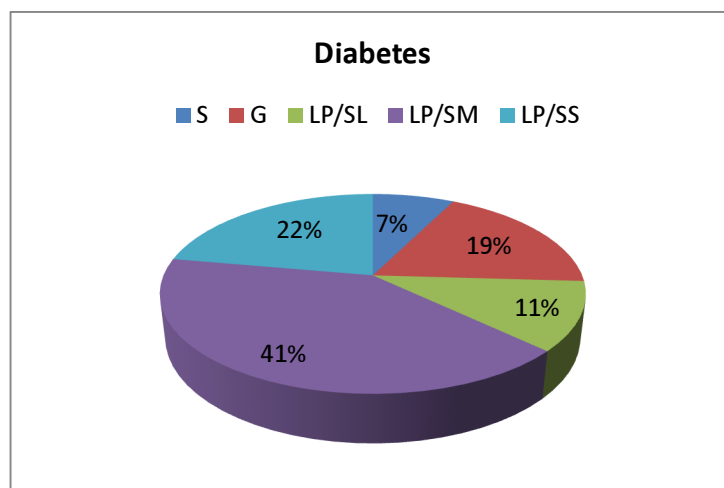


Gráfico 2- Distribuição da frequência de pacientes diabéticos nas diferentes categorias de saúde e doença

A análise estatística por meio do teste exato de Fischer não demonstrou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos relativamente à presença de diabetes mellitus ($p=0.13$). O risco relativo (RR) dos pacientes com bolsas periodontais ($P.S. \geq 4$ mm) serem diabéticos foi de 1.47 (95% CI: 0.92-2.35) e a razão de proporção (OR) foi de 1.64 (95% CI: 0.88-3.05).

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ($p=0.12$) em relação à presença de doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão arterial, arritmia, prolapso de válvula mitral com ou sem regurgitação, história de infarto do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais ou ainda uso de medicamentos destinados ao controle dessas alterações.

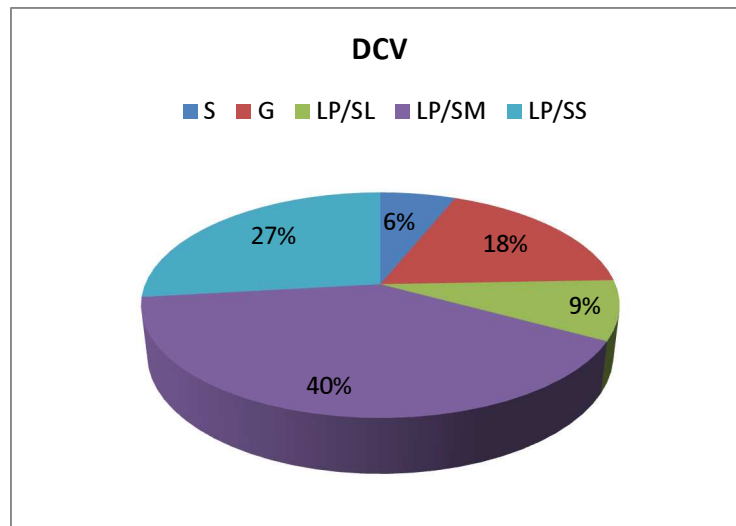


Gráfico 3- Distribuição da frequência de pacientes com doenças cardiovasculares nas diferentes categorias de saúde e doença

A análise estatística por meio do teste exato de Fischer não demonstrou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos relativamente à presença de doenças cardiovasculares ($p=0.26$). O risco relativo (RR) dos pacientes com bolsas periodontais (P.S. ≥ 4 mm) apresentarem doenças cardiovasculares foi de 1.31 (95% CI: 0.82-2.09) e a razão de proporção (OR) foi de 1.41 (95% CI: 0.82-2.09).

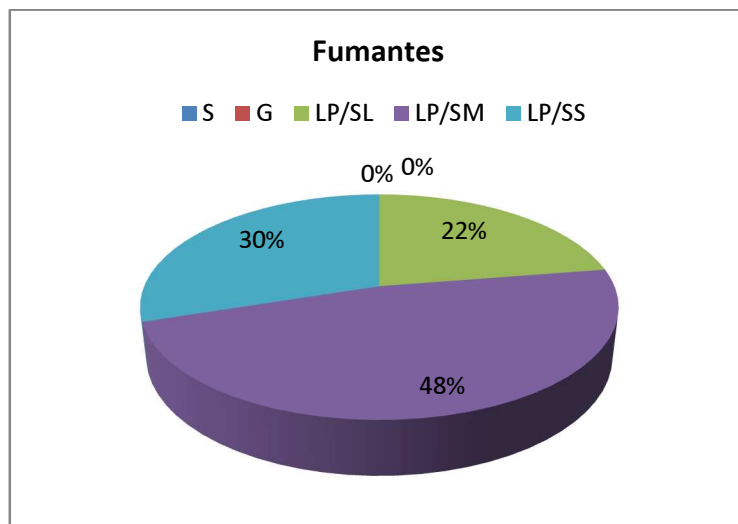


Gráfico 4- Distribuição da frequência de pacientes fumantes nas diferentes categorias de saúde e doença

A análise estatística por meio do teste exato de Fischer demonstrou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos relativamente ao fumo ($p < 0.0001$), sendo considerado como infinito o risco relativo do paciente fumante apresentar bolsas periodontais.

O RR de pacientes com sangramento $>10\%$ dos sítios apresentarem diabetes foi de 1.02 (95% CI: 0.84-1.23) e o OR foi de 1.12 (95% CI: 0.40-3.07; $p=1.00$, teste exato de Fischer), enquanto que o RR de pacientes com sangramento $>10\%$ dos sítios apresentarem DCV foi de 1.14 (95% CI: 1.02-1.28) e o OR foi de 2.00 (95% CI: 1.01-3.95; $p=0.04$, teste exato de Fischer).

Na tabela 2, estão descritos os parâmetros periodontais clínicos observados em cada categoria da doença. Não houve diferença estatisticamente significativa na profundidade de sondagem média dos grupos IBG-S e IBG-G ($p > 0.05$). Dos grupos com pelo menos 1 sítio com P.S. ≥ 4 mm, o grupo IBG-LP/SS apresentou maior profundidade de sondagem média, seguido pelos grupos IBG-LP/SM e IBG-LP/SL ($p < 0.0001$). A perda de inserção foi maior no grupo IBG-LP/SS, seguido pelos grupos IBG-LP/SM, IBG-LP/SL e IBG-S ($p < 0.0001$), enquanto houve maior sangramento à sondagem no grupo IBG-LP/SS, seguido pelo grupo IBG-G e IBG-LP/SM ($p < 0.0001$). O índice de placa foi significativamente mais elevado nos grupos IBG-LP/SS, IBG-LP/SM e IBG-G, sem diferenças significantes entre os grupos IBG-S e IBG-LP/SL.

Tabela 2- Parâmetros clínicos periodontais observados nas diferentes categorias de doença (média ± desvio-padrão)

	P.S. ≤ 3 mm		1 ou + sítios P.S. ≥ 4 mm		
	SS < 10% [S]	SS ≥ 10% [G]	SS ≤ 10% [LP/SL]	10%<SS<50% [LP/SM]	SS ≥ 50% [LP/SS]
P.S.	1.76±0.66 ^a (n= 3492)	1.71±0.65 ^a (n=5382)	2.24±1.07 ^b (n=6996)	2.38±1.21 ^c (n=19079)	2.95±1.55 ^d (n= 10162)
NIC	0.90±1.30 ^a (n= 3492)	0.51±0.99 ^b (n=5382)	1.07±1.66 ^c (n= 6996)	1.38±2.00 ^d (n=19079)	1.94±2.24 ^e (n=10162)
SS	0.03±0.17 ^a (n= 3492)	0.49±0.50 ^b (n=5382)	0.08±0.27 ^c (n= 6996)	0.25±0.43 ^d (n=19079)	0.68±0.46 ^e (n=10162)
IPI	0.22±0.41 ^a (n=2328)	0.52±0.50 ^b (n=3596)	0.24±0.43 ^a (n=4660)	0.45±0.49 ^c (n=12701)	0.63±0.48 ^d (n=6775)

Teste Kruskal-Wallis, $p < 0.0001$. Letras diferentes nas linhas representam diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (método de Dunn). P.S.- profundidade de sondagem; NIC- nível de inserção clínica; SS- sangramento à sondagem; IPI- índice de placa; S- Saúde; G- Gengivite; LP/SL- Lesão profunda/Sangramento leve; LP/SM- Lesão profunda/Sangramento moderado; LP/SS- Lesão profunda/Sangramento severo; n= número de sítios analisados.

Nas tabelas 3 a 7, observa-se a correlação entre os diferentes parâmetros clínicos periodontais nas diferentes categorias de doença, segundo o teste de correlação de Spearman.

Tabela 3- Correlação entre os parâmetros periodontais clínicos observados no grupo Saúde (IBG-S)

	P.S.	NIC	SS	IPI
P.S.	-	r= 0.165 p< 0.0001	r= 0.039 p= 0.02	r= 0.12 p< 0.001
NIC	r= 0.165 p< 0.0001	-	r= -0.003 p= 0.84	r= 0.129 p< 0.0001
SS	r= 0.039 p= 0.02	r= -0.003 p= 0.84	-	r= 0.033 p< 0.0001
IPI	r= 0.12 p< 0.001	r= 0.129 p< 0.0001	r= 0.033 p< 0.0001	-
Dentes perdidos	r= 0.298 p= 0.15	r= 0.312 p= 0.138	r= -0.181 p= 0.39	r= 0.298 p< 0.0001

Onde: P.S.- profundidade de sondagem; NIC- nível de inserção clínica; SS- sangramento à sondagem; IPI- índice de placa; r- coeficiente de correlação

Tabela 4- Correlação entre os parâmetros periodontais clínicos observados no grupo Gengivite (IBG-G)

	P.S.	NIC	SS	IPI
P.S.	-	r= -0.044 p= 0.001	r= -0.192 p< 0.001	r= 0.217 p< 0.001
NIC	r= -0.044 p= 0.001	-	r= 0.18 p< 0.0001	r= -0.004 p= 0.80
SS	r= -0.192 p< 0.001	r= 0.18 p< 0.0001	-	r= -0.049 p= 0.003
IPI	r= 0.217 p< 0.001	r= -0.004 p= 0.80	r= -0.049 p= 0.003	-
Dentes perdidos	r= 0.244 p= 0.13	r= 0.249 p= 0.13	r= -0.047 p= 0.77	r= -0.339 p= 0.035

Onde: P.S.- profundidade de sondagem; NIC- nível de inserção clínica; SS- sangramento à sondagem; IPI- índice de placa; r- coeficiente de correlação

Tabela 5- Correlação entre os parâmetros periodontais clínicos observados no grupo Lesão Profunda/Sangramento leve (IBG-LP/SL)

	P.S.	NIC	SS	IPI
P.S.	-	r= 0.57 p< 0.0001	r= 0.177 p< 0.0001	r= 0.122 p< 0.001
NIC	r= 0.57 p< 0.0001	-	r= 0.16 p< 0.0001	r= 0.107 p< 0.001
SS	r= 0.177 p< 0.0001	r= 0.16 p< 0.0001	-	r= 0.16 p< 0.001
IPI	r= 0.122 p< 0.001	r= 0.107 p< 0.001	r= 0.16 p< 0.001	-
Dentes perdidos	r= -0.134 p= 0.37	r= -0.106 p= 0.48	r= -0.113 p= 0.44	r= -0.134 p= 0.369

Onde: P.S.- profundidade de sondagem; NIC- nível de inserção clínica; SS- sangramento à sondagem; IPI- índice de placa; r- coeficiente de correlação

Tabela 6- Correlação entre os parâmetros periodontais clínicos observados no grupo Lesão Profunda/Sangramento moderado (IBG-LP/SM)

	P.S.	NIC	SS	IPI
P.S.	-	r= 0.48 p< 0.0001	r= 0.209 p< 0.0001	r= 0.02 p= 0.028
NIC	r= 0.48 p< 0.0001	-	r= 0.18 p< 0.0001	r= 0.031 p< 0.001
SS	r= 0.209 p< 0.0001	r= 0.18 p< 0.0001	-	r= 0.046 p< 0.001
IPI	r= 0.02 p= 0.028	r= 0.031 p< 0.001	r= 0.046 p< 0.001	-
Dentes perdidos	r= 0.006 p= 0.94	r= 0.017 p= 0.85	r= 0.085 p= 0.33	r= -0.097 p= 0.268

Onde: P.S.- profundidade de sondagem; NIC- nível de inserção clínica; SS- sangramento à sondagem; IPI- índice de placa; r- coeficiente de correlação

Tabela 7- Correlação entre os parâmetros periodontais clínicos observados no grupo Lesão Profunda/Sangramento severo (IBG-LP/SS)

	P.S.	NIC	SS	IPI
P.S.	-	r= 0.095 p< 0.0001	r= 0.085 p< 0.0001	r= -0.01 p= 0.43
NIC	r= 0.095 p< 0.0001	-	r= 0.215 p< 0.0001	r= -0.039 p= 0.001
SS	r= 0.085 p< 0.0001	r= 0.215 p< 0.0001	-	r= 0.079 p< 0.001
IPI	r= -0.01 p= 0.43	r= -0.039 p= 0.001	r= 0.079 p< 0.001	-
Dentes perdidos	r= -0.034 p= 0.77	r= -0.09 p= 0.45	r= -0.107 p= 0.37	r= -0.177 p= 0.126

Onde: P.S.- profundidade de sondagem; NIC- nível de inserção clínica; SS- sangramento à sondagem; IPI- índice de placa; r- coeficiente de correlação

5.2 *Análise microscópica*

Foram examinadas 2 amostras teciduais obtidas a partir de excisão cirúrgica de pacientes incluídos no grupo IBG-S, 4 no grupo IBG-G, 7 no grupo IBG-LP/SL, 6 no grupo IBG-LP/SM e 6 no grupo IBG-LP/SS, totalizando 25 amostras para avaliação.

Na tabela 8, observa-se a descrição dos achados histopatológicos referentes aos casos incluídos no grupo IBG-S. Foram analisadas amostras teciduais de dois pacientes, sendo um caso compatível com saúde clínica, enquanto o outro apresentou características compatíveis com gengivite crônica (lesão estabelecida - Page & Schroeder, 1976), conforme observado na Figura 3. Os dados gerais relativos aos pacientes que forneceram amostras teciduais removidas por excisão cirúrgica durante o tratamento periodontal estão descritos no Apêndice.

Tabela 8 – Análise histopatológica das amostras teciduais obtidas de pacientes incluídos no grupo IBG-S

TECIDO	PARÂMETROS			Caso APK	Caso JCP
EPITÉLIO GENGIVAL	Espessura			H _S	N
	Ceratinização			P	P
EPITÉLIO SULCULAR	Espessura			H _S	N
	Ceratinização			P	P
EPITÉLIO JUNCIONAL	Espessura			H _M	
	Ceratinização				
	Exocitose			S	
	Ulceração			+	
TECIDO CONJUNTIVO	NORMAL				+
	I N F L A M A Ç Ã O	I N F I L T R A D O	Neutrófilos	+	
			Eosinófilos		
			Macrófagos	+	
			Linfócitos	++	
			Plasmócitos	+	
		E X S U D A T O	Corpúsculo de Russel	+	
			Seroso (edema)	+	
			Purulento (abscedação)		
			Fibrinoso (Pseudo membranoso)		

Continuação:

		Intensidade		S	
		Distribuição do infiltrado		F	
		L O C A L	Subepitelial EJ	+	
			Subepitelial EG	+	
Conjuntivo Submucoso	+				
OUTRAS OBSERVAÇÕES	Placa dentobacteriana (aglomerados)				
	Cálculo				
	Áreas hemorrágicas		+		
	Cementículos		+		
	Fragmentos de cimento curetados				
	Áreas de fibrose		+		

Legendas: N- Normal, P- Paraceratinizado, H_S- Hiperplasia severa, H_M- Hiperplasia moderada, S- Severa, D- Discreta, F- Focal, (++)- infiltrado inflamatório predominante

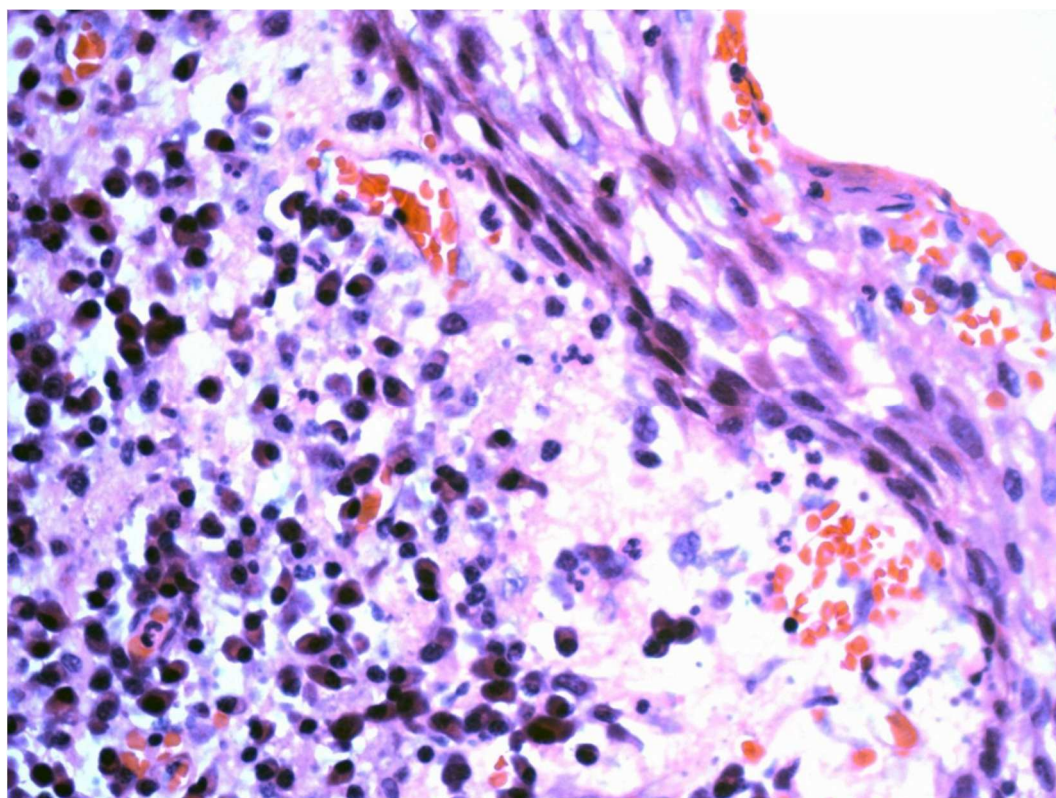
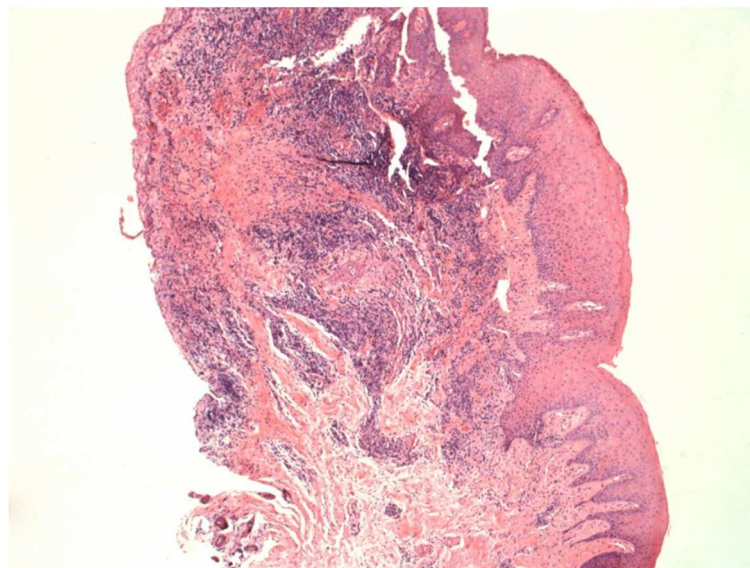


Figura 3- Biópsia obtida de paciente incluído no grupo IBG-Saúde (APK). Em menor aumento, observa-se o epitélio gengival e epitélio sulcular pavimentoso estratificado paraceratinizado, hiperplásicos. Epitélio juncional moderadamente espessado, com áreas de ulceração. Presença de infiltrado inflamatório subjacente ao epitélio. Em maior aumento, nota-se a presença de infiltrado inflamatório moderado no tecido conjuntivo subjacente ao epitélio constituído por neutrófilos, linfócitos, macrófagos/monócitos e plasmócitos, perda de colágeno e proliferação vascular. Infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário, compatível com gengivite crônica (lesão estabelecida - Page & Schroeder, 1976).

Na tabela 9, observa-se a descrição dos achados histopatológicos dos pacientes incluídos no grupo IBG-G. Foram obtidas amostras teciduais de quatro pacientes. Destes, três demonstram espessura normal do epitélio gengival, do tipo estratificado paraceratinizado, enquanto um demonstrou hiperplasia moderada do epitélio gengival. O epitélio sulcular, do tipo paraceratinizado, apresentou-se moderadamente hiperplásico em três casos, enquanto um caso demonstrou hiperplasia discreta do epitélio sulcular. Houve aumento de espessura do epitélio juncional em todos os casos. O infiltrado inflamatório encontrado subjacente ao epitélio juncional, foi discreto (n=2), moderado (n=1) e severo (n=1). Um caso também apresentou infiltrado inflamatório no tecido conjuntivo submucoso. O infiltrado inflamatório estava composto por neutrófilos (n=4), eosinófilos (n=2), macrófagos (n=3) e linfócitos (n=4). Os achados sugeriram que um caso correspondia a gengivite leve (estágio de lesão inicial - Page & Schroeder, 1976), dois casos correspondiam a gengivite (lesão precoce - Page & Schroeder, 1976) e um caso correspondia a gengivite crônica (lesão estabelecida - Page & Schroeder, 1976).

Tabela 9- Análise histopatológica das amostras teciduais obtidas de pacientes incluídos no grupo IBG-G

TECIDO	PARÂMETROS			Caso PAF	Caso IAB	Caso JV	Caso DCD
EPITÉLIO GENGIVAL	Espessura			N	N	H _M	N
	Ceratinização			P	P	P	P
EPITÉLIO SULCULAR	Espessura			H _M	H _D	H _M	H _M
	Ceratinização			P	P	P	P
EPITÉLIO JUNCIONAL	Espessura			H _D	H _D	H _S	H _D
	Ceratinização						
	Exocitose			M	D	S	D
	Ulceração						
TECIDO CONJUNTIVO	NORMAL						
	I N F L A M A Ç Ã O	I N F I L T R A D O	Neutrófilos	++	++	+	++
			Eosinófilos	+		+	
			Macrófagos	+	+		+
			Linfócitos	++	+	++	++
			Plasmócitos			++	
			Corpúsculo de Russel			+	
			Seroso (edema)	+	+	+	+
	E X S U D A T O		Purulento (abscedação)				
			Fibrinoso (Pseudo membranoso)				

Continuação

		Intensidade		M	D	S	D
		Distribuição do infiltrado		F	F	Di	F
		L O C A L	Subepitelial EJ	+	+	+	+
			Subepitelial EG				
Conjuntivo Submucoso				+			
OUTRAS OBSERVAÇÕES	Placa dentobacteriana (aglomerados)						
	Cálculo						
	Áreas hemorrágicas						
	Cementículos					+	
	Fragmentos de cimento curetados						
	Áreas de fibrose						

Legendas: N- Normal, P- Paraceratinizado, H_D- Hiperplasia discreta, H_M- Hiperplasia moderada, H_S- Hiperplasia severa, D- Discreta, M- Moderada, S- Severa, F- Focal, Di- Difuso, (++)- infiltrado inflamatório predominante, EJ- Epitélio juncional, EG- Epitélio gengival

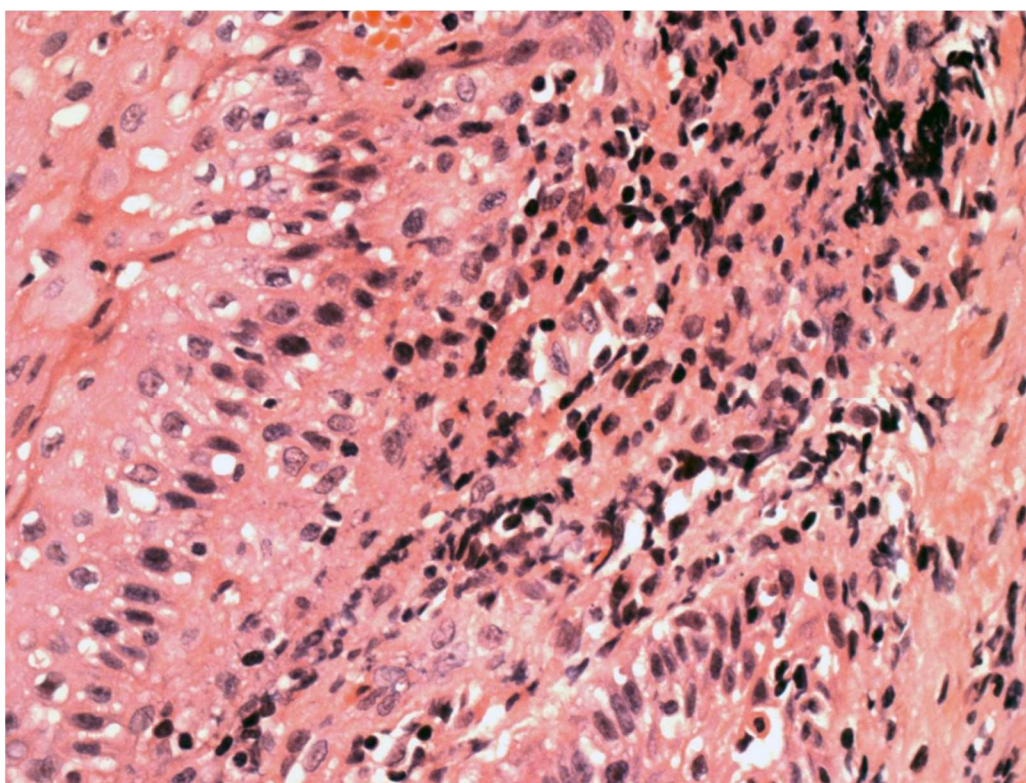
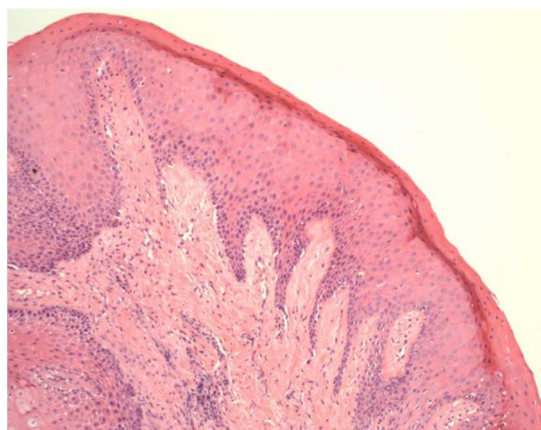


Figura 4- Biópsia tecidual de paciente incluído no grupo IBG-Gengivite (PAF). Em menor aumento, observa-se a presença de epitélio gengival do tipo pavimentoso estratificado paraceratinizado de espessura normal, com interdigitações no tecido conjuntivo gengival subjacente. O epitélio sulcular apresenta-se com espessura moderadamente aumentada. O epitélio juncional apresenta discreta proliferação lateral das células, com aumento do número de camadas celulares. O tecido conjuntivo subjacente ao epitélio apresenta-se com perda de conteúdo de colágeno subjacente ao epitélio juncional e perivascularmente. O infiltrado inflamatório focal ocupa mais de 10% do tecido conjuntivo gengival marginal, se localiza principalmente subjacente ao epitélio juncional e está composto por neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, macrófagos/monócitos e plasmócitos (vista em maior aumento). Infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário, compatível com gengivite (lesão precoce – Page & Schoreder, 1976).

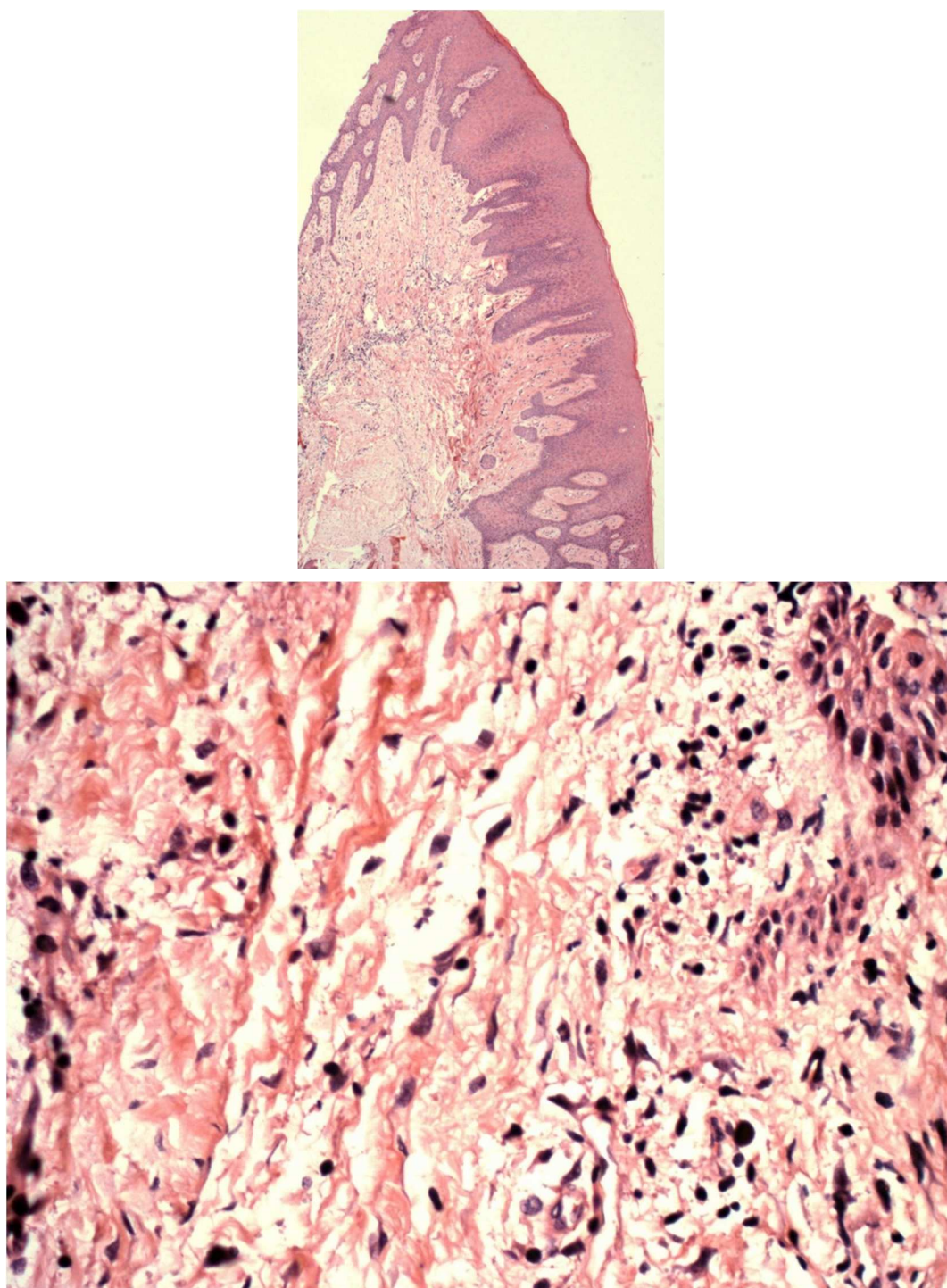


Figura 5- Biópsia tecidual de paciente incluído no grupo IBG-Gengivite (DCD). Em menor aumento, observa-se a presença de epitélio gengival do tipo pavimentoso estratificado paraceratinizado de espessura normal. O epitélio sulcular apresenta-se com espessura moderadamente aumentada. O epitélio juncional apresenta discreta proliferação lateral das células, com aumento do número de camadas celulares. O tecido conjuntivo subjacente ao epitélio apresenta-se com perda de conteúdo de colágeno subjacente ao epitélio juncional e perivascularmente. O infiltrado inflamatório focal ocupa mais de 10% do tecido conjuntivo gengival marginal, se localiza principalmente subjacente ao epitélio juncional e está composto por neutrófilos, linfócitos e macrófagos/monócitos (vista em maior aumento). Infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário, compatível com gengivite (lesão precoce – Page & Schoreder, 1976).

Na tabela 10, observa-se a descrição dos achados histopatológicos dos pacientes incluídos no grupo IBG-LP/SL. Foram obtidas amostras teciduais de sete pacientes. Destes, quatro apresentaram características compatíveis com saúde clínica (espessura normal do epitélio gengival, sulcular e juncional; tecido conjuntivo apresentando poucas e difusas células, especialmente neutrófilos e linfócitos). Um caso apresentou características compatíveis com lesão precoce (gengivite), observando-se epitélio gengival normal e um epitélio sulcular e juncional com hiperplasia discreta. Com infiltrado inflamatório discreto e focal, subjacente ao epitélio juncional, com presença de neutrófilos, linfócitos, macrófagos/monócitos e exsudato seroso. Um caso foi compatível com lesão estabelecida, observando-se moderada hiperplasia do epitélio gengival, sulcular e juncional. O infiltrado inflamatório focal apresentou intensidade moderada, localizado no tecido conjuntivo submucoso e subjacente ao epitélio juncional, estando composto por neutrófilos, macrófagos, linfócitos, plasmócitos e corpúsculos de Russel, com exsudato seroso. Outro caso, cuja biópsia foi removida de área com perda óssea (P.S.= 5 mm), apresentou epitélio gengival e sulcular de espessura normal, com infiltrado inflamatório discreto e difuso constituído por neutrófilos, macrófagos, linfócitos, com exsudato seroso e algumas áreas hemorrágicas, compatível com lesão inicial (gengivite).

Continuação

		Intensidade	D	D			M		
		Distribuição do infiltrado	Di	F			F		
		L O C A L	Subepitelial EJ	+	+			+	
			Subepitelial EG						
Conjuntivo Submucoso	+					+			
OUTRAS OBSERVAÇÕES	Placa dentobacteriana (aglomerados)						+		
	Cálculo								
	Áreas hemorrágicas		+						
	Cementículos								
	Fragmentos de cimento curetados								
	Áreas de fibrose								

Legendas: N- Normal, P- Paraceratinizado, H_D- Hiperplasia discreta, H_M- Hiperplasia moderada, D- Discreta, M- Moderada, S- Severa, F- Focal, Di- Difuso, (++)- infiltrado inflamatório predominante, EJ- Epitélio juncional, EG- Epitélio gengival

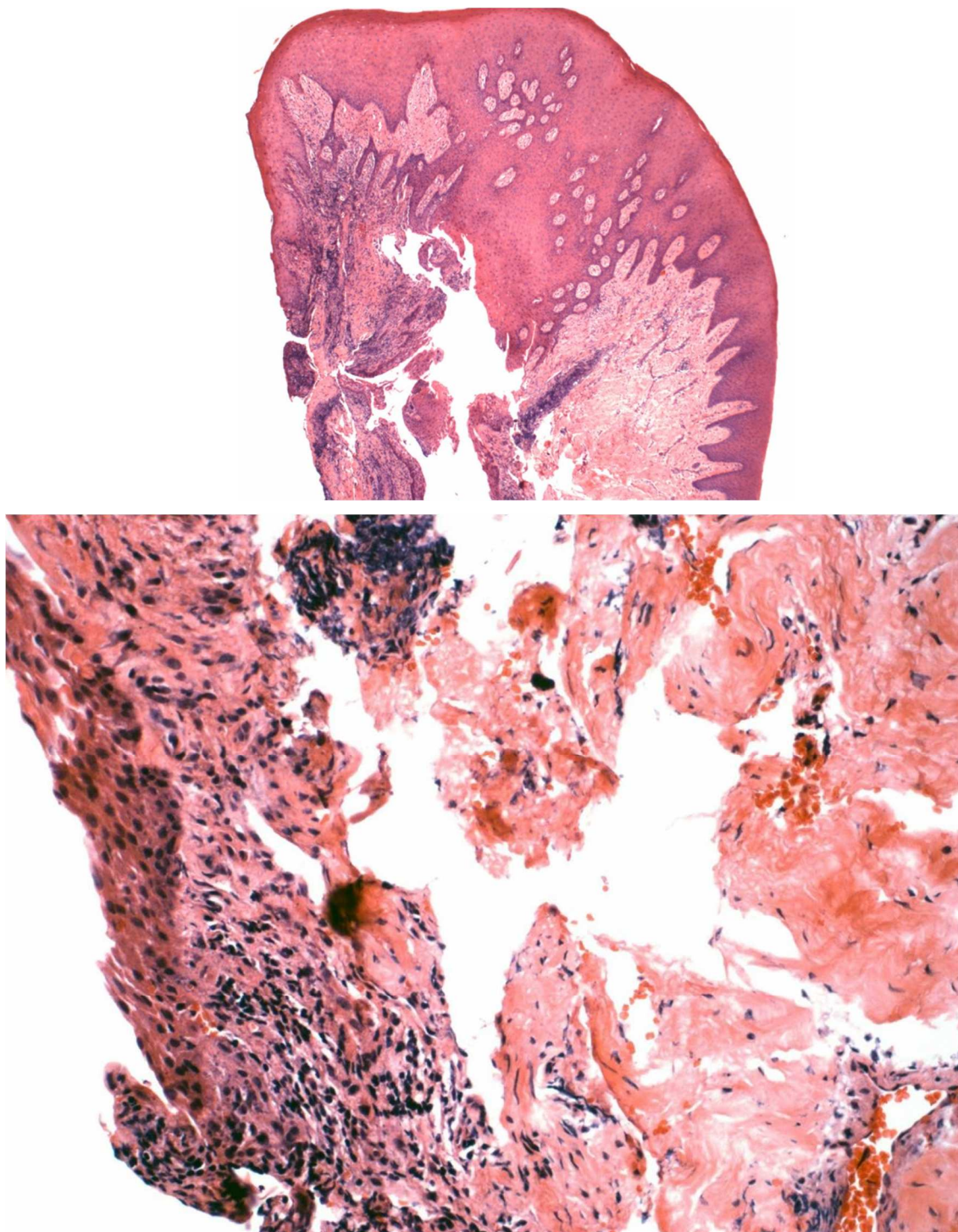


Figura 6- Biópsia tecidual de paciente incluído no grupo IBG-LP/Sangramento leve (AU). Em menor aumento, observa-se a presença de epitélio gengival do tipo pavimentoso estratificado paraceratinizado hiperplasiado. O epitélio sulcular apresenta-se com espessura moderadamente aumentada. O epitélio juncional apresenta hiperplasia moderada, com aumento do número de camadas celulares e áreas de exocitose. O tecido conjuntivo subjacente ao epitélio apresenta infiltrado inflamatório focal, de intensidade moderada, presença de exsudato seroso, localizado no tecido conjuntivo submucoso e subjacente ao epitélio juncional. Nota-se a presença de neutrófilos, macrófagos/monócitos, linfócitos, plasmócitos e corpúsculos de Russel. Esses achados são compatíveis com estágio de lesão estabelecida (gingivite crônica, Page & Schroeder, 1976).

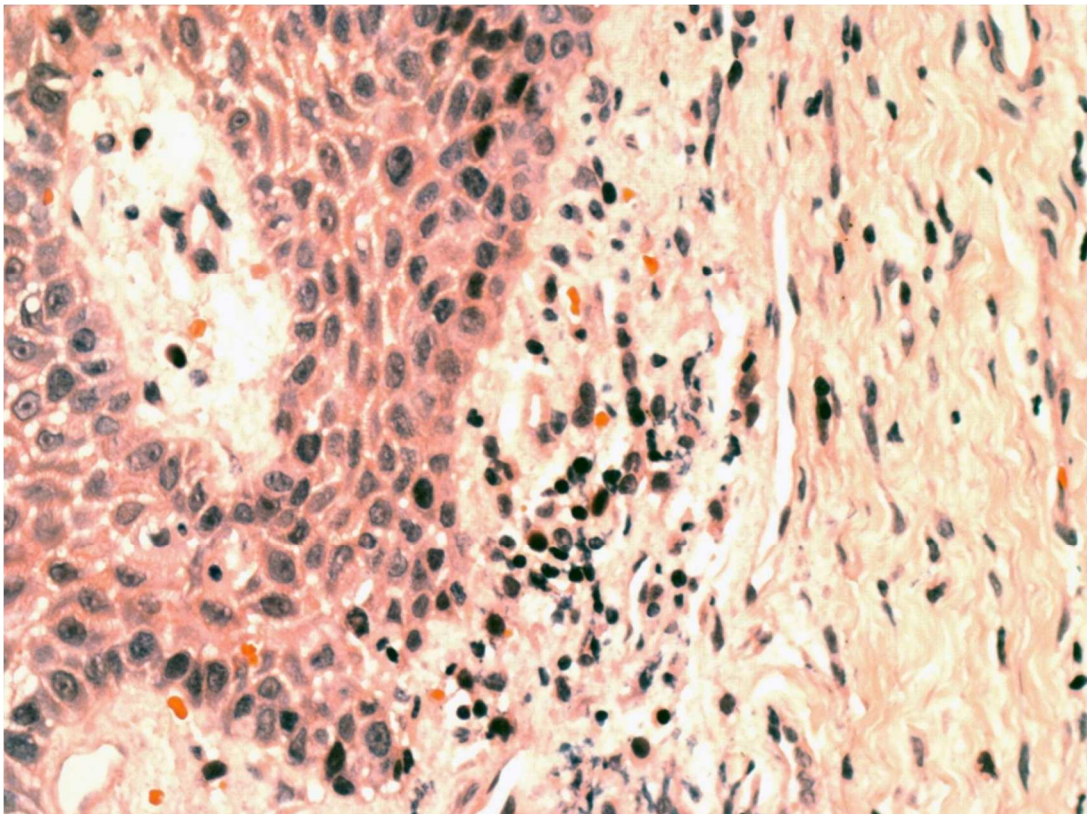


Figura 7- Biópsia obtida de paciente incluído no grupo IBG-LP/Sangramento leve (JWRB). Em menor aumento, nota-se espessura normal do epitélio gengival, do tipo pavimentoso estratificado paraceratinizado. Os epitélios sulcular e juncional apresentam-se moderadamente hiperplásicos. Discreto infiltrado inflamatório subjacente ao epitélio juncional, constituído por neutrófilos, macrófagos/monócitos e linfócitos (maior aumento). Características compatíveis com lesão precoce (gingivite - Page & Schroeder, 1976).

Na tabela 11, observa-se a descrição dos achados histopatológicos dos pacientes incluídos no grupo IBG-LP/SM. Foram obtidas amostras teciduais de seis pacientes. Destes, cinco apresentaram características compatíveis com saúde clínica (espessura normal do epitélio gengival, sulcular e juncional; tecido conjuntivo apresentando poucas e difusas células, especialmente neutrófilos e linfócitos). Um caso apresentou características compatíveis com lesão avançada (periodontite; Page & Schroeder, 1976), observando-se hiperplasia severa dos epitélios gengival e sulcular, ambos paraceratinizados, e do epitélio juncional, o qual apresentava áreas de exocitose. O infiltrado inflamatório foi intenso, focal, localizado abaixo do epitélio juncional e no conjuntivo submucoso, com presença de neutrófilos, plasmócitos e linfócitos.

Tabela 11- Análise histopatológica das amostras teciduais obtidas de pacientes incluídos no grupo IBG-LP/SM

TECIDO	PARÂMETROS		Caso PPM	Caso OA	Caso RD	Caso SRB	Caso PDS	Caso DS	
EPITÉLIO GENGIVAL	Espessura		N	N	N	N	H _s	N	
	Ceratinização		P	P	P	P	P	P	
EPITÉLIO SULCULAR	Espessura		N	N	H _D	N	H _s	N	
	Ceratinização		P	P	P	P	P	P	
EPITÉLIO JUNCIONAL	Espessura						H _s		
	Ceratinização								
	Exocitose						S		
	Ulceração							+	
TECIDO CONJUNTIVO	NORMAL		+	+	+	+		+	
	I N F L A M A Ç Ã O	I N F I L T R A D O	Neutrófilos					+	
			Eosinófilos						
			Macrófagos						
			Linfócitos					++	
			Plasmócitos					++	
			Corpúsculo de Russel						
	E X S U D A T O	E X S U D A T O	Seroso (edema)						
			Purulento (abscedação)						
			Fibrinoso (Pseudo membranoso)						

Continuação

		Intensidade						S	
		Distribuição do infiltrado						F	
		L O C A L	Subepitelial EJ						+
			Subepitelial EG						
Conjuntivo Submucoso							+		
OUTRAS OBSERVAÇÕES		Placa dentobacteriana (aglomerados)							
		Cálculo							
		Áreas hemorrágicas						+	
		Cementículos						+	
		Fragmentos de cimento curetados							
		Áreas de fibrose						+	

Legendas: N- Normal, P- Paraceratinizado, H_D- Hiperplasia discreta, H_S- Hiperplasia severa, S- Severa, F- Focal, (++)- infiltrado inflamatório predominante, EJ- Epitélio juncional, EG- Epitélio gengival

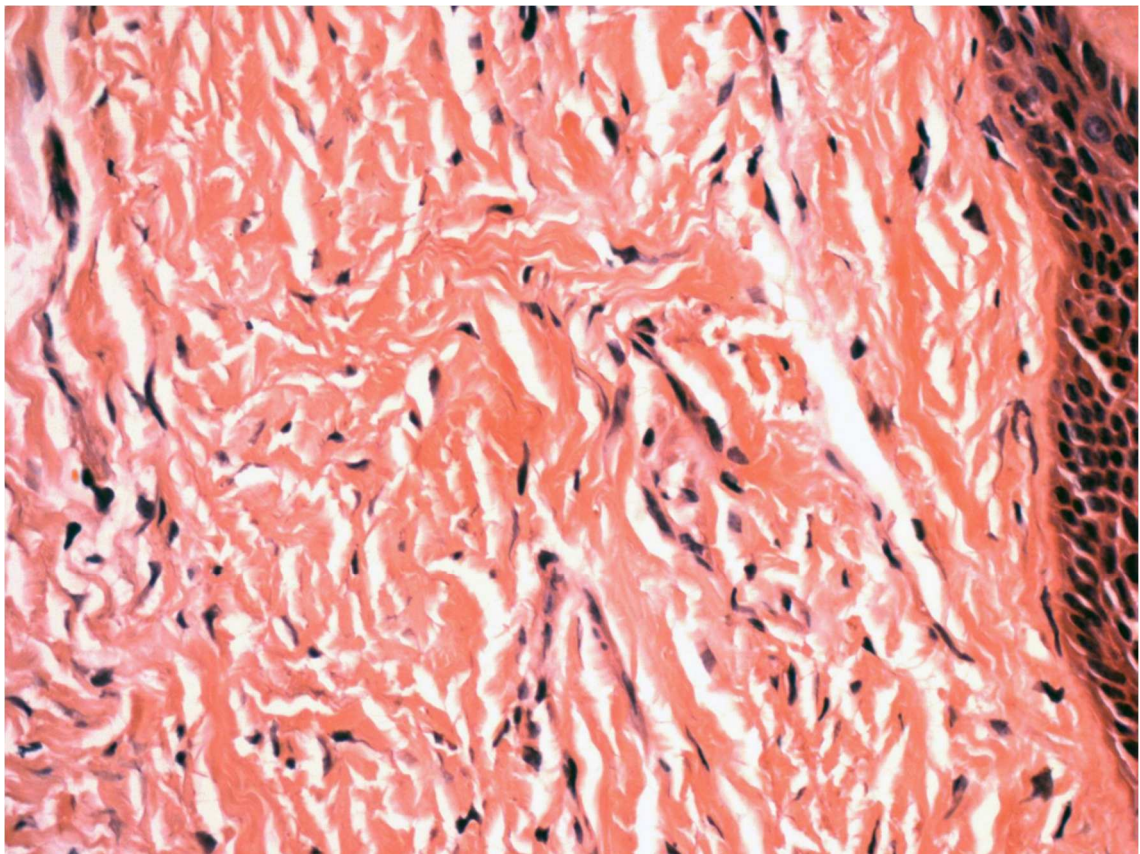
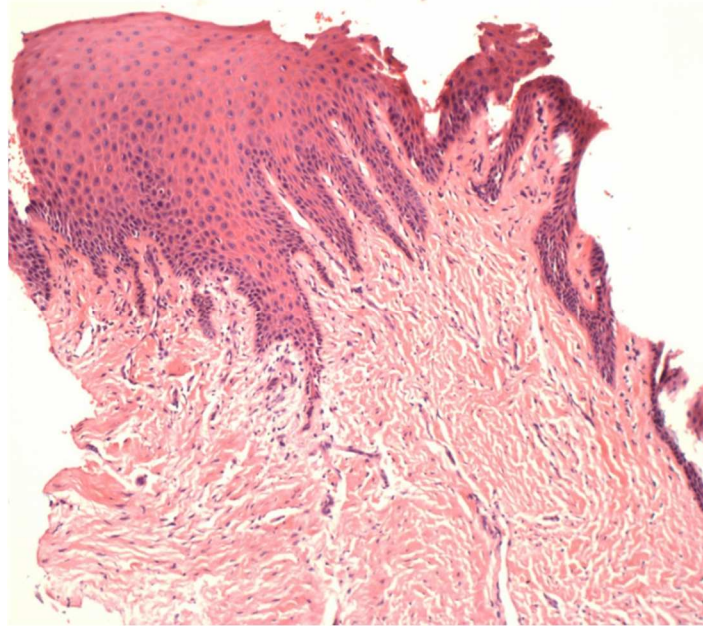


Figura 8- Biópsia tecidual de paciente incluído no grupo IBG-LP/Sangramento moderado (DS). Em maior aumento observa-se presença do epitélio gengival do tipo pavimentoso estratificado paraceratinizado. O tecido conjuntivo apresenta características de normalidade, com presença de fibras colágenas densas, células fibroblásticas e raros linfócitos, características compatíveis com saúde clínica.

Na tabela 12, observa-se a descrição dos achados histopatológicos dos pacientes incluídos no grupo IBG-LP/SS. Foram obtidas amostras teciduais de seis pacientes. Destes, quatro apresentaram características compatíveis com periodontite (lesão avançada- Page & Schroeder, 1976), observando-se hiperplasia discreta a severa do epitélio juncional, infiltrado inflamatório moderado a severo, compreendendo uma grande porção do tecido conjuntivo gengival, subjacente ao EJ, EG e tecido submucoso. Foram observadas grande quantidade de células inflamatórias, como neutrófilos, macrófagos/monócitos, linfócitos, plasmócitos e corpúsculo de Russel, com áreas de hemorragia e fibrose. Um caso apresentou espessura normal do epitélio gengival, sulcular e juncional; tecido conjuntivo apresentando poucas e difusas células, especialmente neutrófilos e linfócitos, compatível com quadro de saúde, enquanto outro apresentou infiltrado inflamatório focal, de intensidade moderada, localizado abaixo do epitélio juncional, notando-se a presença de neutrófilos, linfócitos e plasmócitos. O infiltrado inflamatório era predominantemente linfocitário, com diagnóstico compatível com gengivite (lesão precoce- Page & Schroeder 1976).

Tabela 12- Análise histopatológica das amostras teciduais obtidas de pacientes incluídos no grupo IBG-LP/SS

TECIDO	PARÂMETROS		Caso ARVC	Caso DSA	Caso MHR	Caso CA	Caso PSF	Caso NCG	
EPITÉLIO GENGIVAL	Espessura		N	H _S	N	N	N	H _D	
	Ceratinização		P			P	P	P	
EPITÉLIO SULCULAR	Espessura		H _M	H _S	H _M	N	H _D	H _D	
	Ceratinização		P			P	P	P	
EPITÉLIO JUNCIONAL	Espessura		Fg	H _S	H _M		H _D	H _D	
	Ceratinização								
	Exocitose		D	S	M		D	D	
	Ulceração			+				+	
TECIDO CONJUNTIVO	NORMAL					+			
	I N F L A M A Ç Ã O	I N F I L T R A D O	Neutrófilos	+	+	+		+	+
			Eosinófilos						
			Macrófagos	+	+	+			+
			Linfócitos	++	++	++		++	++
			Plasmócitos	++	++	++		+	++
			Corpúsculo de Russel	+	+	+			+
	E X S U D A T O	Seroso (edema)	+	+	+		+	+	
		Purulento (abscedação)							
		Fibrinoso (Pseudo membranoso)		+					

Continuação

		Intensidade		M	S	M		M	S
		Distribuição do infiltrado		F	F	F		F	F
		L O C A L	Subepitelial EJ	+	+	+		+	+
			Subepitelial EG						+
Conjuntivo Submucoso	+		+	+			+		
OUTRAS OBSERVAÇÕES	Placa dentobacteriana (aglomerados)								
	Cálculo								
	Áreas hemorrágicas				+				
	Cementículos								
	Fragmentos de cimento curetados		+						
	Áreas de fibrose				+			+	

Legendas: N- Normal, P- Paraceratinizado, H_D- Hiperplasia discreta, H_M- Hiperplasia Moderada, H_S- Hiperplasia severa, Fg- Fragmentado, D- Discreta, M- Moderada, S- Severa, F- Focal, (++)- infiltrado inflamatório predominante, EJ- Epitélio juncional, EG- Epitélio gengival

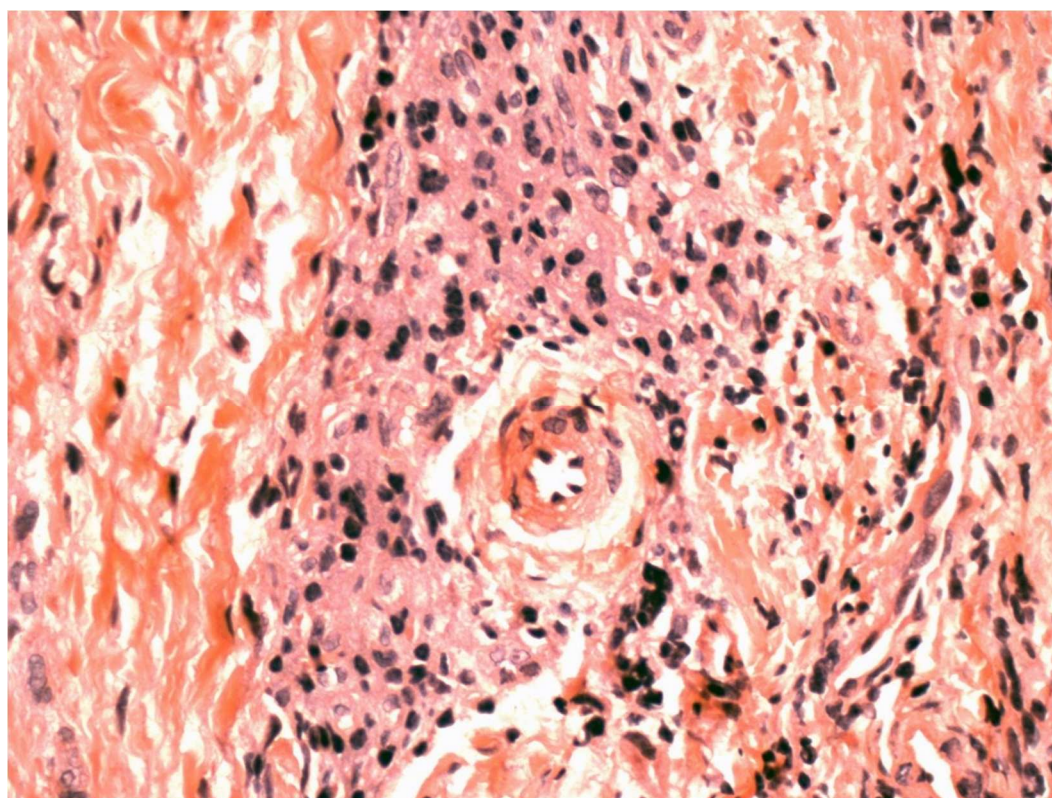
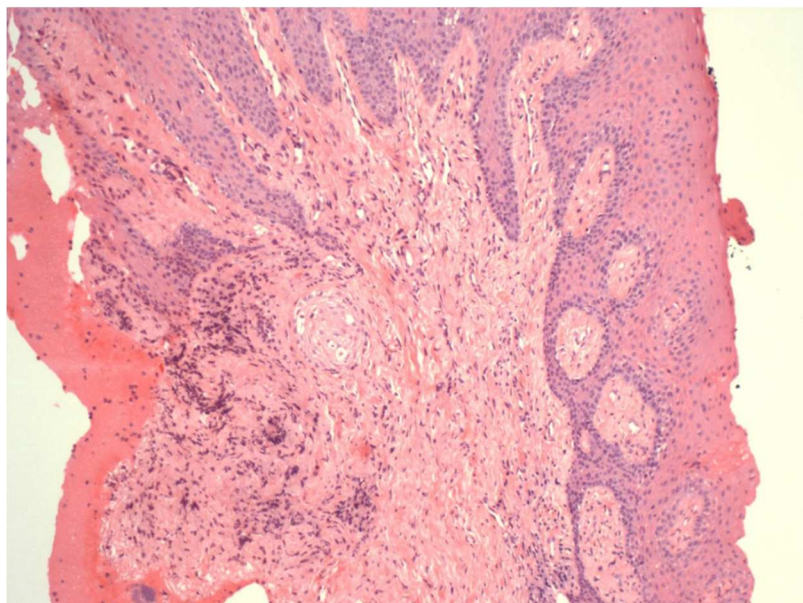


Figura 9- Biópsia tecidual obtida de paciente incluído no grupo IBG-LP/Sangramento severo (DSA). Observa-se em menor aumento hiperplasia severa do epitélio gengival e sulcular. O epitélio junctional apresenta-se hiperplásico, com áreas de exocitose e ulceração. O infiltrado inflamatório focal, de intensidade severa, demonstra, em maior aumento, a presença de neutrófilos, macrófagos/monócitos, linfócitos e plasmócitos, ocupando a maior parte do conjuntivo subjacente ao epitélio junctional e no tecido conjuntivo submucoso. Esses achados são compatíveis com estágio de lesão avançada (periodontite; Page & Schroeder, 1976).

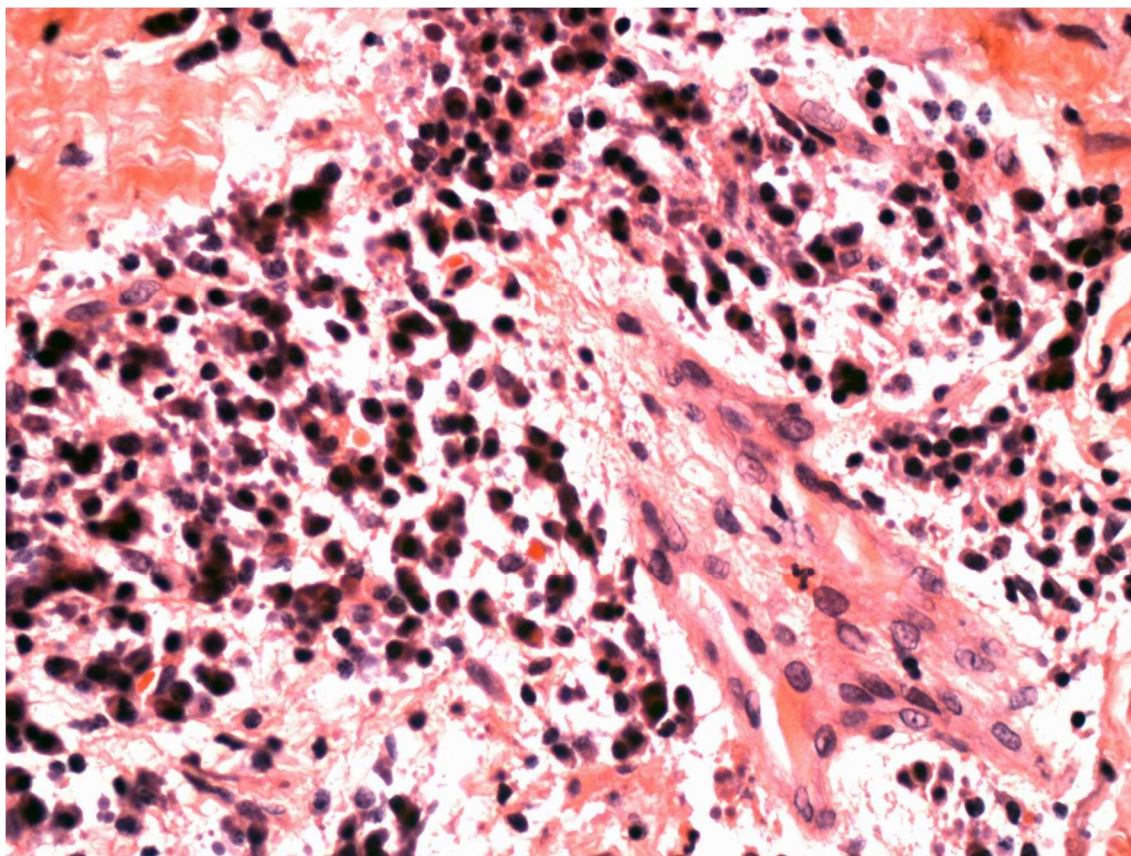
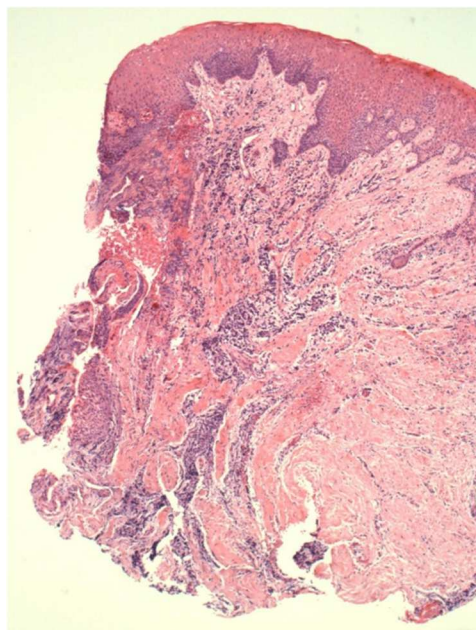


Figura 10- Biópsia tecidual removida de paciente incluído no grupo IBG-LP/Sangramento severo (MHR). O epitélio gengival, do tipo pavimentoso estratificado paraceratinizado, apresenta espessura normal, conforme observado em menor aumento. O epitélio sulcular e epitélio juncional apresentam-se moderadamente hiperplásicos, observando-se moderada exocitose no EJ. O infiltrado inflamatório focal, de intensidade moderada, conforme observado em maior aumento, constituído por neutrófilos, macrófagos/monócitos, linfócitos, plasmócitos e corpúsculos de Russel, abrangia as regiões de tecido conjuntivo subjacente ao EJ e submucoso, com áreas de hemorragia e fibroso. Infiltrado inflamatório predominantemente linfo-plasmocitário, compatível com estágio de lesão avançada (periodontite; Page & Schroeder, 1976).

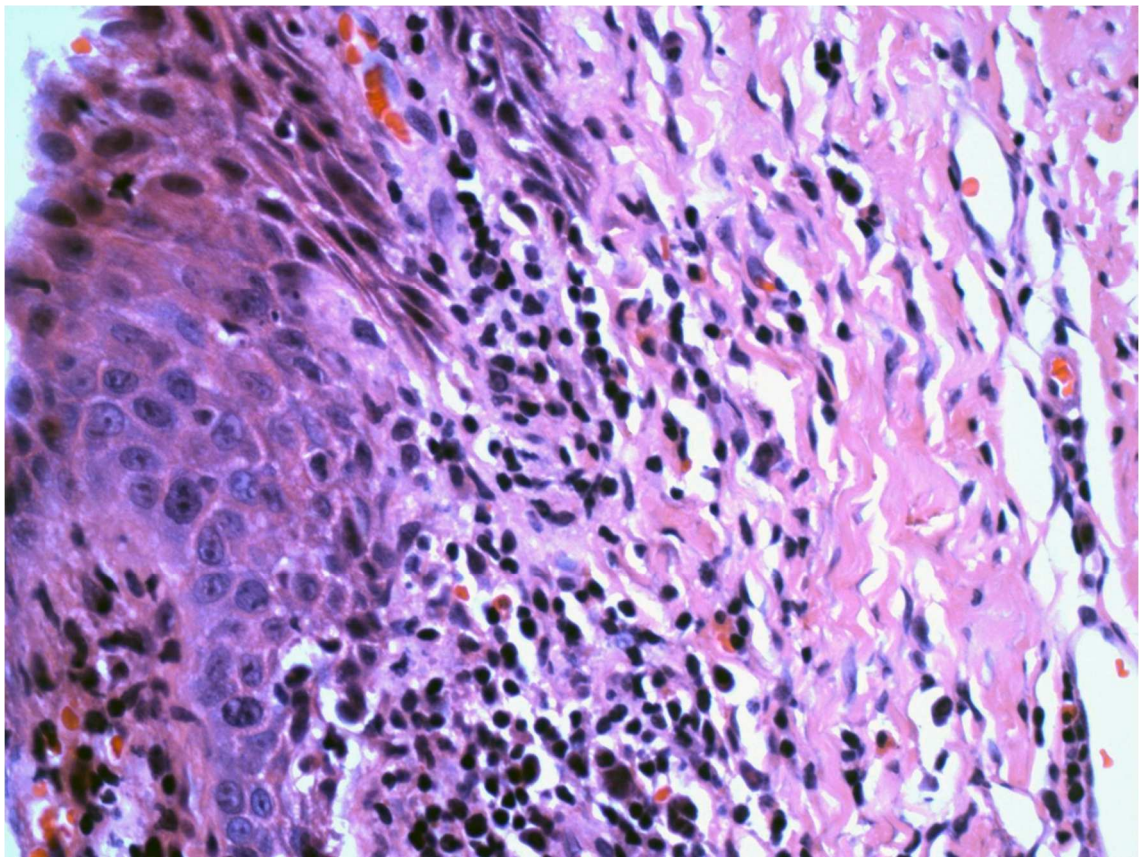
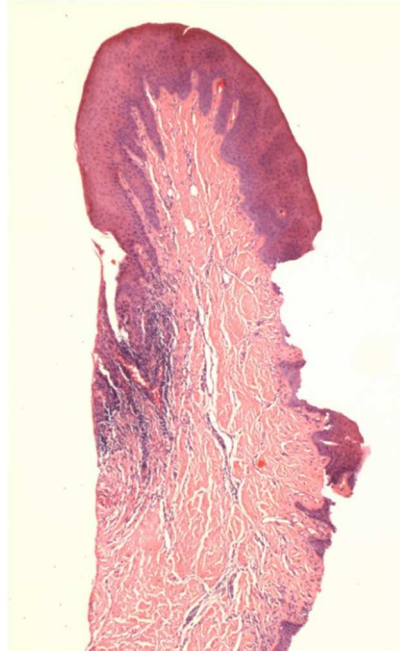


Figura 11- Biópsia tecidual removida de paciente incluído no grupo IBG-LP/Sangramento severo (PSF). O epitélio gengival, do tipo pavimentoso estratificado paraceratinizado, apresenta espessura normal, conforme observado em menor aumento. O epitélio sulcular e epitélio juncional apresentam discreta hiperplasia, observando-se exocitose exocitose no EJ. O infiltrado inflamatório focal, de intensidade moderada, conforme observado em maior aumento, constituído por neutrófilos, linfócitos e plasmócitos, estava localizado subepitelial ao EJ. Infiltrado inflamatório linfocitário, compatível com estágio de lesão precoce (gingivite; Page & Schroeder, 1976).

Tabela 13- Correspondência entre achados microscópicos e os fenótipos clínicos

	Compatíveis	Não compatíveis	% compatibilidade
IBG-Saúde	1	1	50%
IBG-Gengivite	4	0	100%
IBG-LP/Sangramento leve	0	7	0%
IBG-LP/Sangramento moderado	1	5	16,67%
IBG-LP/Sangramento severo	4	2	66,66%
Total	10	15	40%

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi investigar a prevalência dos diferentes fenótipos clínicos descritos por Offenbacher et al. (2007) em amostra de pacientes atendidos na FOB-USP e correlacionar os achados clínicos com outras doenças e com os achados microscópicos. Até onde se sabe, não existe nenhum estudo procurando avaliar a prevalência dos fenótipos clínicos na população brasileira, bem como não existem estudos avaliando a correlação entre os achados clínicos e os aspectos microscópicos correspondentes.

Segundo Kornman (2008), a doença periodontal apresenta etiologia multifatorial complexa, envolvendo interações que são refletidas nos padrões de expressão genética, protéica e metabólica, incluindo na camada superior da relação hierárquica parâmetros que podem ser observáveis clinicamente, tais como o fumo, e nas camadas inferiores parâmetros teciduais, celulares e subcelulares, cada qual dividido em redes biológicas. Nessa rede, a expressão das redes imunoinflamatória e do tecido ósseo e tecido conjuntivo é determinada por fatores microbiológicos e a combinação específica de fatores ambientais e genéticos para cada indivíduo, resultando em apresentações clínicas da doença periodontal distintas.

Comparando nossos achados com aqueles encontrados por Offenbacher et al. (2007), observa-se menor prevalência de pacientes com características correspondentes aos quadros clínicos de saúde (7,67% x 14,3%), gengivite (12,46% x 15,1%) e periodontite leve (15,02% x 18%) e maior prevalência de pacientes com periodontite moderada (41,85% x 39,7%) e grave (23% x 12,9%) . Essas diferenças entre os dois estudos poderiam ser creditadas a diferenças socioeconômicas e culturais entre as populações estudadas. Alguns estudos (CRAIG et al., 2001; DOLAN et al., 1997; DRURY; GARCIA; ADESANYA, 1999) mostram que essas disparidades podem contribuir para as desigualdades com relação à saúde bucal nas populações, tendo impacto sobre a prevalência e gravidade da periodontite (BOURGEOIS; DOURY; HESCOT, 1999; GJERMO et al., 2002; GUGUSHE, 1998; OLIVER; BROWN; LOE, 1998). Grupos de baixo nível socioeconômico apresentam maior risco de desenvolver doença periodontal que grupos de alto nível

socioeconômico. Esta diferença pode ser atribuída a fatores ambientais e comportamentais (ALBANDAR, 2002a; ALBANDAR; RAMS, 2002).

Outro ponto que pode justificar as diferenças encontradas é que o presente estudo baseia-se nos dados contidos nos prontuários clínicos dos pacientes, os quais necessariamente deveriam conter as avaliações periodontais (profundidade de sondagem, medidas de recessão ou hiperplasia, índice gengival e índice de placa). No entanto, esses dados somente são investigados quando o paciente recebe atendimento nas clínicas de Periodontia ou Integrada Reabilitadora, em níveis de Graduação e Pós-Graduação. Quando os pacientes são atendidos nas demais clínicas da FOB os aspectos periodontais não são corretamente investigados. Dessa forma, os achados do presente estudo refletem o perfil periodontal do paciente que procura tratamento junto às clínicas de Periodontia e Integrada Reabilitadora da Faculdade de Odontologia de Bauru – USP, não refletindo, a princípio, a condição da população de forma geral e o que explica, também, a diferença de prevalência da doença do presente estudo em relação àquele apresentado por Offenbacher et al. (2007).

Em geral, estudos epidemiológicos mostram que a doença periodontal é mais prevalente em homens que em mulheres (ALBANDAR, 2002a; GJERMO et al., 2002) e que o nível de higiene bucal é mais pobre no sexo masculino que no feminino (ALBANDAR, 2002b). A proporção de homens e mulheres incluídos no nosso estudo diferem daquelas descritas nesses estudos epidemiológicos e no estudo de Offenbacher et al. (2007), observando-se maior prevalência de mulheres em todos os grupos. Essa diferença pode ser uma característica da amostra que procura tratamento na faculdade, já que esses mesmos estudos relatam maior cuidado das mulheres com relação à saúde bucal. Em torno de 41% dos adultos relataram que exames regulares foram o principal motivo de sua última visita ao dentista, e este percentual foi maior no sexo feminino (ALBANDAR, 2002b).

Corroborando esses achados, informações do Ministério da Saúde (Brasil, 2011) afirmam que a proporção de hipertensos no Brasil foi de 23,3% em 2010, sendo maior em mulheres (25,5%) do que em homens (20,7%), sendo também mais prevalente em pessoas de menor nível de instrução (8 anos – 30%) e que a maior prevalência em mulheres poderia ser creditada ao fato de que mulheres procuram mais os serviços de atendimento à saúde do que os homens.

Atualmente, além do papel fundamental das bactérias, e da complexa interação do biofilme com a resposta imune do hospedeiro, sabe-se que fatores sistêmicos e ambientais podem alterar a expressão da doença (Kornman 2008).

O fumo é o principal fator de risco associado à doença periodontal. Seus efeitos têm sido estudados extensivamente nos últimos anos e as evidências sugerem uma forte associação entre os vários tipos e intensidade do hábito de fumar na condição tecidual gengival, na perda de tecido periodontal e na severidade da periodontite (TONETTI, 1998). Vários estudos tem demonstrado maior prevalência, extensão e severidade da doença periodontal em fumantes quando comparados a não fumantes (ALBANDAR et al., 2000; AXELSSON; PAULANDER; LINDHE, 1998; BERGSTROM; ELIASSON; DOCK, 2000a; DOLAN et al., 1997; HOLM, 1994; ISMAIL; BURT; EKLUND, 1983; MARTINEZ-CANUT; LORCA; MAGAN, 1995). O sangramento gengival é reduzido em fumantes, mesmo na presença de doença periodontal de moderada a severa, podendo estar acompanhado pela redução de outros sinais clínicos de inflamação (PREBER; BERGSTROM, 1986). Embora não tenha sido objetivo deste estudo investigar o papel do fumo na etiologia da doença periodontal, os resultados obtidos demonstraram a presença de fumantes apenas nos grupos que apresentavam bolsas periodontais ≥ 4 mm, independente do percentual de sítios com sangramento à sondagem, corroborando esses achados. Fumantes também apresentam maior perda óssea mesmo na ausência de placa, o que demonstra o papel do fumo como fator de risco para a doença periodontal (BERGSTROM; ELIASSON; PREBER, 1991; HAFFAJEE; SOCRANSKY, 2001).

Como, no presente estudo, o percentual de pacientes fumantes no grupo com P.S. ≤ 3 mm foi de 0%, o risco relativo dos pacientes fumantes apresentarem bolsas periodontais foi considerado como infinito ($p < 0.0001$, teste exato de Fischer).

O diabetes mellitus apresenta um grande impacto na patogênese da doença periodontal (Kornman 2008). No estudo de Offenbacher et al. (2007), a presença de diabetes mellitus foi considerada como um fator pessoal que aumenta significativamente o risco do indivíduo apresentar gengivite progressiva para periodontite, devido à alteração na resposta imunoinflamatória e padrão de cura das feridas observado nestes pacientes (SCHENKEIN; BARBOUR; TEW, 2007). Neste estudo, observou-se a existência de diabetes em todos os grupos, sem diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ($p=0.73$; teste Chi-quadrado). A aparente discrepância entre esses resultados e outros descritos na literatura

(MEALEY; OCAMPO, 2007; OFFENBACHER et al., 2007) pode ser explicado por duas razões: primeiro porque não foi realizada neste estudo análise de regressão linear, conforme realizado por Offenbacher et al. (2007); em segundo, porque não era objetivo primário deste estudo avaliar a influência do diabetes no comportamento periodontal dos pacientes, tendo sido incluídos todos os pacientes que tivessem seus prontuários clínicos adequadamente preenchidos. A prevalência de diabéticos no estudo foi relativamente pequena (8,62%) e incluiu na mesma amostra diabéticos tipo 1 (n=6) e tipo 2 (n=21). No entanto, o risco relativo (RR) de pacientes com P.S. ≥ 4 mm (IBG-LP/SL, IBG-LP/SM e IBG-LP/SS) apresentarem diabetes foi de 1.47 (95%CI: 0.92-2.35) e a razão de proporção (OR) foi de 1.64 (95%CI: 0.88-3.05), sugerindo a influência do diabetes na doença periodontal.

A prevalência de pacientes com presença ou história de doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão arterial, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, entre outras, foi de 26,20%, sem diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ($p=0.12$, teste Chi-quadrado). Houve maior prevalência de DCV no grupo IBG-LP/SM (41%), seguido pelo grupo IBG-LP/SS (22%), IBG-G (19%), IBG-LP/SL (11%) e IBG-S (7%). O risco relativo de pacientes com bolsas periodontais (P.S. ≥ 4 mm) apresentarem DCV foi de 1.31 (95% CI: 0.82-2.09) e a razão de proporção (OR) foi de 1.41 (95% CI: 0.82-2.09), sugerindo uma possível associação entre as duas condições. No entanto, quando se investigou a presença de sangramento à sondagem em $\geq 10\%$ dos sítios, observou-se diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ($p= 0.04$, teste exato de Fischer), com RR de 1.14 (95% CI:1.02-1.28) e OR de 2.00 (95% CI: 1.01-3.95), sugerindo que pacientes com alta prevalência de sangramento à sondagem apresentam maior risco de desenvolvimento de DCV.

Nos últimos anos, a patogênese da aterosclerose e dos eventos cardiovasculares deixaram de se apoiar apenas no papel central da dislipidemia e passou também a considerar o papel de processos inflamatórios, como aquele que acontece no processo de doença periodontal (OFFENBACHER; BECK, 2005). Esses processos inflamatórios podem influenciar a aterogênese de duas formas: diretamente, pela interação dos microorganismos ou seus produtos com a parede dos vasos sanguíneos ou indiretamente através da modulação da hemostasia ou ativação hepática da resposta de fase aguda, que leva ao aumento nos níveis

circulantes de proteína C reativa (OFFENBACHER; BECK, 2005). Estudos epidemiológicos sugeriram que a doença periodontal pode aumentar o risco de desenvolvimento de DCV (BECK et al., 2001; DESVARIEUX et al., 2003; GENCO, R.; OFFENBACHER; BECK, 2002; JANKET, 2003), como observado nesse estudo.

Segundo Offenbacher et al. (2008), a avaliação periodontal padrão tradicionalmente envolve a avaliação dos sinais e sintomas clínicos e história médica e odontológica para investigar o grau de extensão e severidade da doença. Desta forma, o fenótipo clínico se baseia tipicamente nos sinais clínicos de inflamação, como vermelhidão, edema, sangramento à sondagem, profundidade de sondagem, perda de inserção e perda óssea (AAP 2000), que pode resultar em diagnósticos inconsistentes e incapazes de determinar o prognóstico dos casos. A razão para tal seria a grande variabilidade biológica individual, ou seja, a interação entre fatores microbiológicos, moleculares e imunológicos que não são investigados rotineiramente e que podem modificar a resposta dos pacientes à terapia periodontal, mesmo entre aqueles que apresentem as mesmas características clínicas da doença (OFFENBACHER; BARROS; BECK, 2008).

Por esta razão, em 2007 Offenbacher et al. realizaram um amplo estudo populacional e identificaram cinco categorias distintas de saúde e doença periodontal baseada em dois aspectos clínicos: presença ou ausência de bolsas periodontais ≥ 4 mm e presença de sangramento à sondagem $< 10\%$ dos sítios. Essas duas medidas foram selecionadas por apresentarem correlação significativa com os parâmetros microbiológicos, imunológicos e moleculares também investigadas no estudo. Outro fator importante a ser considerado é que nesta categorização de doença proposta por Offenbacher et al. (2007) a perda de inserção não é considerada para definição das categorias de saúde e doença. Segundo os autores, a interface entre os tecidos periodontais e o biofilme, como eles definem a doença, é delimitada no lado do tecido gengival pelo componente epitelial (sulcular, juncional e da bolsa) e, no lado do dente, pela placa bacteriana. A medida de profundidade de sondagem reflete a área da bolsa (Offenbacher et al. 2007), o que não se observa em pacientes que tem perda de inserção devido à presença de recessão (PAGE; STURDIVANT, 2002).

Quando o epitélio da bolsa se torna ulcerado ou friável devido às alterações inflamatórias, observa-se clinicamente a presença de sangramento à sondagem. Assim, a combinação de profundidade de sondagem e sangramento à sondagem

reflete a condição atual de doença periodontal inflamatória, enquanto a perda de inserção não pode refletir a interface biofilme-tecido gengival, como observado na área da bolsa (BECK; OFFENBACHER, 2002; OFFENBACHER et al., 2007; OFFENBACHER; BARROS; BECK, 2008).

Os resultados de Offenbacher et al. demonstraram que houve diferenças significativas entre as categorias de saúde e doença em relação à raça, sexo, diabetes, grau de instrução, fumo e índice de massa corpórea (IMC). A perda de inserção nas faces proximais foi de 23,9% e estava presente até mesmo entre indivíduos saudáveis, como observado neste estudo. A perda de inserção foi maior no grupo lesões profundas/sangramento severo (BGI-DL/SB ou *biofilm-gingival interface- deep lesion/severe bleeding*, referido neste estudo pelo termo de interface biofilme gengiva- lesões profundas/sangramento severo), assim como observado no presente estudo (não restrito a sítios proximais). Os níveis de IL-1 e PGE₂ aumentaram no fluido gengival com o aumento da gravidade da lesão e eram mais altos nos pacientes que mostravam maior sangramento à sondagem.

As categorias de doença descritas são diferentes das definições tradicionais de saúde, gengivite, periodontite leve, moderada e severa, mas mesmo assim mostram maior extensão e gravidade dos sinais clínicos nas categorias de doença mais severa, assim como observado neste estudo, incluindo profundidade de sondagem e perda de inserção. Segundo a Academia Americana de Periodontia, a periodontite crônica pode ser classificada de acordo com a extensão, ou seja, percentual de sítios acometidos pela doença, em formas localizada ($\leq 30\%$) ou generalizada ($> 30\%$) e de acordo com a gravidade em leve ou suave, definida por perda de inserção de 1 a 2mm; moderada, perda de inserção de 3 a 4mm; e severa, com perda de inserção de, no mínimo, 5mm. Esses aspectos para classificação não foi utilizado no presente estudo.

Similarmente ao estudo de Offenbacher, observou-se no presente estudo menor índice de placa e de sangramento à sondagem nas categorias IBG-S e IBG-LP/SL, sem diferenças entre os grupos em relação ao IPI, a despeito de maior profundidade de sondagem e perda de inserção no grupo IBG-LP/SL. Todos os grupos, com exceção do IBG-G, mostraram fraca correlação positiva entre acúmulo de placa e sangramento à sondagem, conforme mencionado por Haffajee et al. (1991). No entanto, nos grupos IBG-S e IBG-G, houve correlação positiva entre placa e número de dentes perdidos, sugerindo que o desafio bacteriano representa

papel importante na etiopatogênese da periodontite e na perda de dentes em consequência do processo de doença periodontal.

Vale ressaltar que cada categoria de saúde e doença definida no estudo de Offenbacher et al. (2007) apresenta características microbiológicas, moleculares e imunológicas definidas, que correspondem às manifestações clínicas da doença. Comparado ao grupo BGI-saúde, o grupo BGI-gengivite apresentou maior índice de placa, o que também foi observado neste estudo, além de maior prevalência de brancos, homens e diabéticos, o que não foi observado no presente estudo. Esses quatro aspectos foram significativamente mais elevados em todas as categorias de doença, comparado ao grupo saúde, embora o fumo não o fosse, diferentemente do que foi observado no presente estudo. Também comparativamente ao grupo saúde, todas as categorias de doença apresentaram níveis significativamente elevados de IL-1B e PGE₂ no fluido gengival. Especialmente, o grupo BGI-DL/SB (IBG-Lesões profundas/sangramento severo) apresentou elevação dos níveis de IL-6 no fluido gengival. Houve contagem mais elevada de *C. rectus* e anticorpos contra a mesma no grupo gengivite, enquanto os grupos BGI-DL/MB (IBG-Lesões profundas /sangramento moderado) e BGI-DL/SB (IBG-Lesões profundas/sangramento severo) apresentaram níveis mais elevados de *C. rectus* e *P. gingivalis*.

Nosso estudo não investigou esses aspectos, mas buscou avaliar a correlação entre as diferentes categorias de saúde e doença e os achados microscópicos clássicos da patogênese da periodontite e gengivite descritos por Page e Schroeder (1976). Pode-se observar que, na maioria das amostras avaliadas, a categorização clínica da doença não corresponde aos achados microscópicos, com exceção do grupo IBG-G, no qual houve 100% de correspondência entre os achados clínicos e microscópicos.

O processo de inflamação ocorre essencialmente no tecido conjuntivo. Nos estágios de lesão inicial, precoce e estabelecida observa-se um gradativo aumento na área ocupada pelo infiltrado inflamatório e conversão do infiltrado de predominantemente neutrofílico para predominantemente linfocitário e depois plasmocitário. Embora várias pesquisas tenham sido conduzidas para se entender o processo patogênico da doença periodontal, não se pode distinguir definitivamente entre gengiva normal e gengivite no estágio de lesão inicial, nem como ocorre a transição do estado de saúde para gengivite (PAGE, 1986). Esses aspectos podem explicar porque não foi possível identificar como saudável as duas amostras

removidas de pacientes incluídos no grupo saúde. Além disso, sob condições experimentais nas quais os tecidos periodontais foram mantidos livres de placa em modelos animais e em seres humanos, muito poucos leucócitos foram encontrados no sulco gengival, epitélio juncional ou tecido conjuntivo subjacente. Células inflamatórias simples foram observadas no epitélio juncional e tecido conjuntivo, mas sem formar focos de inflamação e não associadas com evidências histopatológicas de dano tecidual (ATTSTROM; GRAF-DE BEER; SCHROEDER, 1975; LINDHE; RYLANDER, 1975; MATSSON; ATTSTROM, 1979; PAGE, 1986; PAYNE et al., 1975; SCHROEDER; GRAF-DE BEER; ATTSTROM, 1975; SCHROEDER; MUNZEL-PEDRAZZOLI; PAGE, 1973). A maior das biópsias de gengiva humana clinicamente normal contém células inflamatórias constituída especialmente por linfócitos T (PAGE; SCHROEDER, 1976).

O aspecto clínico de gengivite inicial corresponde ao estágio de lesão inicial, o qual manifesta características clássicas de inflamação aguda. Microscopicamente, observa-se maior número de células inflamatórias, especialmente neutrófilos, permeando o epitélio juncional e no tecido conjuntivo gengival. Ocorre destruição de tecido conjuntivo perivascularmente, com exsudação e deposição de fibrina extravascularmente. O desenvolvimento da lesão é iniciado pela presença da placa bacteriana, que leva a gradiente de migração de leucócitos para o sulco gengival. No presente estudo, dois casos foram classificados como lesão inicial, sendo um no grupo IBG-G e outro no grupo IBG-LP/SL, enquanto 11 casos foram identificados como normal, sendo um no grupo IBG-S, 4 no grupo IBG-LP/SL, 5 no grupo IBG-LP/SM e 1 no grupo IBG-LP/SS.

A lesão precoce evolui a partir da lesão inicial cerca de uma semana após o início do acúmulo de placa (PAGE; SCHROEDER, 1976) e se caracteriza pela presença de linfócitos pequenos, médios e grandes e macrófagos. Os linfócitos representam cerca de 75% do total da população de células inflamatórias. Há persistência de características de inflamação aguda, como vasculite e presença de neutrófilos no epitélio juncional. A área afetada de colágeno alcança 60 a 70% do conjuntivo gengival, enquanto a área ocupada pelo infiltrado inflamatório ocupa de 5% a 15%. Os fibroblastos residentes se tornam alterados em associação com linfócitos ativados (PAGE, 1986). Essa lesão se manifesta clinicamente como gengivite, podendo permanecer estável por longos períodos de tempo (PAGE; SCHROEDER, 1976).

A transição de lesão inicial para precoce e, então, para lesão estabelecida é gradual e contínua, mas não claramente delimitada. Com o passar do tempo, há evolução da lesão precoce para estabelecida, que se caracteriza por predomínio de plasmócitos e linfócitos B (PAGE; SCHROEDER, 1976). Nos espécimes classificados como gengivite severa, os linfócitos predominam sobre os plasmócitos, com números semelhantes de linfócitos T e B. Ocorre aumento ainda maior na proporção de células B e plasmócitos de casos de lesão estabelecida, com maior número de plasmócitos em sítios sem sangramento (cronificação da lesão).

No presente estudo, as amostras removidas de pacientes dos grupos IBG-lesões profundas/sangramento leve e IBG-lesões profundas/sangramento moderado mostravam características de gengiva normal em grande parte dos casos (IBG-LP/SL= 4; IBG-LP/SM= 5), o que poderia ser explicado pela cronificação da lesão e redução dos sinais clínicos de inflamação, especialmente sangramento à sondagem. Os sinais clínicos tradicionais de inflamação periodontal são considerados como pobres previsores da progressão da doença periodontal, mesmo quando combinados (HAFFAJEE et al., 1991). O padrão de ouro para avaliação periodontal tem se baseado na perda óssea e de inserção periodontal (2000; HAFFAJEE et al., 1991), juntamente com a ausência de sangramento à sondagem, a qual indica estabilidade das lesões periodontais (LANG et al., 1990).

O diagnóstico microscópico das amostras do grupo IBG-LP/SS foram compatíveis com o diagnóstico clínico em 4/6 casos. A formação da bolsa periodontal, com perda óssea e de inserção periodontal, corresponde ao estágio de lesão avançada, caracterizada por infiltrado inflamatório predominantemente plasmocitário, com presença de grande número de linfócitos, além de macrófagos/monócitos e neutrófilos e, embora a descrição das características histopatológicas da lesão periodontal descritas por Page e Schroeder (1976) siga um padrão de continuidade, a progressão da doença periodontal se dá em surtos de agudização separados por longos períodos de estabilidade (GOODSON et al., 1982; LISTGARTEN, 1986; SOCRANSKY et al., 1984).

Vale salientar, no entanto que, mesmo com algumas diferenças em relação ao estudo de Offenbacher et al. (2007) inerentes a diferenças de metodologia, pode-se observar que o comportamento da doença periodontal segue um padrão claro nas diferentes categorias de doença, especialmente notando-se a existência de indivíduos “resistentes” à doença periodontal (grupo IBG-S) e outros “susceptíveis” à

doença (grupo IBG-LP/SL). Nestas categorias, embora se observe quantidade similar de placa e sangramento, profundidade de sondagem e perda de inserção são significativamente maiores no grupo susceptível. Esse mesmo padrão é observado no estudo original de Offenbacher et al., no qual também se observa a existência de grupo que apresenta características de doença mais agressiva (grupo BGI-DL/SB), da mesma forma que observado no presente estudo (grupo IBG-LP/SS). Conforme anteriormente comentado, esses pacientes apresentam, no nível microbiológico, contagens mais elevadas de bactérias totais e do complexo vermelho e laranja, especialmente, *P. gingivalis* e *C. rectus*, juntamente com secreção mais elevada de IL-1, PGE₂ e IL-6 no fluido gengival. Os fatores individuais que tornariam esses pacientes especialmente de risco ao desenvolvimento de periodontite mais agressiva estariam relacionados ao sexo (homens), raça (brancos) e à presença de diabetes mellitus, o que difere parcialmente dos presentes achados.

Stambolieva e Bourkova (1970) realizaram exame histológico da papila incisal inferior de 15 indivíduos de 15-18 anos de idade apresentando sinais iniciais de periodontite agressiva. O exame histopatológico das biópsias demonstrou número elevado de macrófagos comparativamente a controles saudáveis da mesma faixa etária (STAMBOLIEVA; BOURKOVA, 1970). Outros estudos demonstraram a presença de infiltrado inflamatório predominantemente plasmocitário em biópsias removidas antes e após a fase inicial do tratamento em pacientes com periodontite agressiva localizada e generalizada (JOHNSON et al., 1980; KLEINFELDER; SCULEAN; LANGE, 2001; LILJENBERG; LINDHE, 1980; WALDROP et al., 1981), o mesmo sendo observado para lesões de periodontite crônica (LILJENBERG; LINDHE, 1980; WALDROP et al., 1981). Nestes estudos, neutrófilos foram encontrados consistentemente adjacentes ao epitélio da bolsa, permeando as células do epitélio da bolsa e no interior do sulco gengival, onde formavam uma barreira entre o biofilme e os tecidos, mas encontrados em números muito pequenos no tecido conjuntivo em ambas periodontite crônica e agressiva (LILJENBERG; LINDHE, 1980), como observado neste estudo.

A análise microscópica das amostras do grupo IBG-LP/SS foi bastante consistente com o diagnóstico clínico. Também Smith et al. (2010), ao avaliar as características histopatológicas de lesões de periodontite agressiva comparativamente à periodontite crônica não observaram diferenças nas características do infiltrado inflamatório das duas condições. A lesão completamente

estabelecida, entretanto, se caracteriza pelo predomínio de plasmócitos, com migração de neutrófilos para o epitélio da bolsa formando uma camada entre o biofilme e o tecido conjuntivo. Segundo os mesmos, o fato do aspecto histopatológico das duas condições serem semelhantes, não significa que representam a mesma entidade de doença, mas podem representar respostas diferentes, em hospedeiros susceptíveis, aos microrganismos presentes na placa (SMITH; SEYMOUR; CULLINAN, 2010).

Assim, parece claro que os aspectos histopatológicos observados nos diferentes grupos estudados nesta pesquisa não apresentam correlação direta com a manifestação clínica da doença, com exceção das situações onde a inflamação estava indiscutivelmente presente, como nos casos de IBG-gengivite e IBG-lesões profundas/sangramento severo, conforme observado pela alta prevalência de sangramento à sondagem. Por isso, é de extrema importância caracterizar adequadamente os mecanismos microbiológicos, moleculares e imunológicos subjacentes à apresentação clínica da doença para melhor determinar prognóstico e plano de tratamento.

Por outro lado, essas mesmas características parecem estar associadas à resposta imunoinflamatória dos pacientes. Por exemplo, lesões progressivas de periodontite crônica apresentam características histológicas e imunológicas bem definidas. Ocorre a migração apical da placa ao longo da superfície radicular, acompanhada pela formação do cálculo, observando-se destruição de tecido ósseo em até 2mm da fronteira da placa (WAERHAUG, 1979), embora tanto a perda óssea quanto a perda de inserção sejam cíclicas (GOODSON et al., 1982; SOCRANSKY et al., 1984). As lesões estáveis, com capacidade de cura, se caracterizam por predomínio de plasmócitos (MACKLER et al., 1977), com presença de alguns macrófagos e células B, responsáveis pela secreção de IL-1 e outras citocinas pró-inflamatórias (GEMMELL; SEYMOUR, 1998), as quais levam à produção de metaloproteinases por fibroblastos, levando à degradação da matriz tecidual (NISHIKAWA, 2002).

A progressão cíclica da periodontite crônica parece ser influenciada por mecanismos imunorregulatórios (GEMMELL; MARSHALL; SEYMOUR, 1997; GEMMELL; SEYMOUR, 2004; GEMMELL; YAMAZAKI; SEYMOUR, 2007). Lesões estáveis parecem ser mediadas por linfócitos Th1, enquanto que lesões progressivas com predomínio de células B e plasmócitos parecem estar associadas

com células Th2 (SEYMOUR et al., 1993), o que poderia explicar a inconsistência entre os achados clínicos e microscópicos, visto que não foi possível, neste estudo, diferenciar quais tipos de linfócitos eram predominantes nas lesões, bem como as lesões progressivas e não progressivas.

A apresentação clínica, progressão da doença e resposta à terapia representam a forma pela qual, por meio da integração entre a resposta do hospedeiro, modificada por fatores genéticos e adquiridos, o organismo expressa respostas biológicas protetoras ou destrutivas. As novas formas de categorização da doença periodontal parecem ser promissoras no sentido de permitir melhor compreensão do processo de doença como uma rede regulatória bastante complexa, envolvendo fatores biológicos, genéticos e ambientais que modificam a resposta do hospedeiro, tornando-os mais “resistentes” ou “susceptíveis” ao desenvolvimento de doença periodontal (Kornman 2008).

Pode-se concluir, a partir desse estudo, que o comportamento de doença periodontal descrito por Offenbacher et al. (2007) apresenta características relativamente homogêneas, a despeito de diferenças de metodologia e formas de amostragem, representando diferentes gradientes de doença que refletem as características microbiológicas, imunológicas e moleculares subjacentes. No entanto, essas características não são compatíveis, em todos os casos, com o diagnóstico microscópico das lesões, conforme a descrição clássica da patogênese da doença periodontal (Page, Schroeder 1976, 1990), provavelmente relacionado aos diferentes estímulos regulatórios das células do infiltrado inflamatório, resultando em resposta mais protetora ou destrutiva do hospedeiro frente ao desafio bacteriano.

Maiores estudos são necessários para melhor definir o padrão de expressão da resposta do hospedeiro no tecido conjuntivo, correlacionando-as com condições genéticas e ambientais e melhor compreender o perfil dos pacientes e parâmetros clínicos associados (Kornman 2008), permitindo a melhor determinação do prognóstico e plano de tratamento para cada paciente individualmente.

7 Conclusões

7. CONCLUSÕES

De acordo com a metodologia empregada neste estudo, pode-se concluir que:

- Há maior prevalência de IBG-lesões profundas/sangramento moderado, ou seja, presença de pelo menos um sítio com profundidade de sondagem maior do que 3mm e sangramento $\geq 10\%$ e $< 50\%$, independentemente da idade;
- Fumantes apresentam alto risco de desenvolvimento de periodontite;
- A presença de sangramento à sondagem em 10% ou mais dos sítios é um fator de risco ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares;

As manifestações clínicas da doença nos diferentes grupos não tem correlação com os achados microscópicos, segundo os critérios clássicos de definição dos diferentes estágios de desenvolvimento da gengivite e periodontite, com exceção daqueles em que a inflamação, representada por sangramento à sondagem, é exacerbada (IBG-gengivite e IBG-Lesões profundas/sangramento severo).

Referências

REFERÊNCIAS

Parameters of Care. American Academy of Periodontology. *J Periodontol*. 2000;71(5 Suppl):i-ii, 847-83.

Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*. 1975;25(4):229-35.

Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2002a;29:177-206.

Albandar JM. Periodontal diseases in North America. *Periodontol 2000*. 2002b;29:31-69.

Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontol 2000*. 2002;29:7-10.

Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol*. 2000;71(12):1874-81.

Armitage GC. Classifying periodontal diseases--a long-standing dilemma. *Periodontol 2000*. 2002;30:9-23.

Armitage GC. Diagnosis of periodontal diseases. *J Periodontol*. 2003;74(8):1237-47.

Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2004;34:9-21.

Attstrom R, Graf-de Beer M, Schroeder HE. Clinical and histologic characteristics of normal gingiva in dogs. *J Periodontal Res*. 1975;10(3):115-27.

Axelsson P, Paulander J, Lindhe J. Relationship between smoking and dental status in 35-, 50-, 65-, and 75-year-old individuals. *J Clin Periodontol*. 1998;25(4):297-305.

Baer PN. The case for periodontosis as a clinical entity. *J Periodontol*. 1971;42(8):516-20.

Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(11):1816-22.

Beck JD, Lainson PA, Field HM, Hawkins BF. Risk factors for various levels of periodontal disease and treatment needs in Iowa. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1984;12(1):17-22.

Beck JD, Offenbacher S. Relationships among clinical measures of periodontal disease and their associations with systemic markers. *Ann Periodontol* 2002;7:79-89.

Beck JD, Offenbacher S. Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol.* 2005;76(11 Suppl):2089-100.

Bergstrom J, Eliasson S, Dock J. Exposure to tobacco smoking and periodontal health. *J Clin Periodontol.* 2000a;27(1):61-8.

Bergstrom J, Eliasson S, Dock J. A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *J Periodontol.* 2000b;71(8):1338-47.

Bergstrom J, Eliasson S, Preber H. Cigarette smoking and periodontal bone loss. *J Periodontol.* 1991;62(4):242-6.

Bourgeois DM, Doury J, Hescot P. Periodontal conditions in 65-74 year old adults in France, 1995. *Int Dent J.* 1999;49(3):182-6.

Cairo F, Castellani S, Gori AM, Nieri M, Baldelli G, Abbate R, et al. Severe periodontitis in young adults is associated with sub-clinical atherosclerosis. *J Clin Periodontol.* 2008;35(6):465-72.

Casanova JL, Abel L. The human model: a genetic dissection of immunity to infection in natural conditions. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(1):55-66.

Craig RG, Boylan R, Yip J, Bamgboye P, Koutsoukos J, Mijares D, et al. Prevalence and risk indicators for destructive periodontal diseases in 3 urban American minority populations. *J Clin Periodontol.* 2001;28(6):524-35.

Cutress TW, Powell RN, Ball ME. Differing profiles of periodontal disease in two similar South Pacific island populations. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1982;10(4):193-203.

Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR, Jr., Papapanou PN, et al. Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Stroke.* 2003;34(9):2120-5.

Dolan TA, Gilbert GH, Ringelberg ML, Legler DW, Antonson DE, Foerster U, et al. Behavioral risk indicators of attachment loss in adult Floridians. *J Clin Periodontol.* 1997;24(4):223-32.

Drury TF, Garcia I, Adesanya M. Socioeconomic disparities in adult oral health in the United States. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;896:322-4.

Ellison SA. Oral bacteria and periodontal disease. *J Dent Res.* 1970;49(2):198-202.

Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 1997;14:112-43.

Gemmell E, Seymour GJ. Cytokine profiles of cells extracted from humans with periodontal diseases. *J Dent Res.* 1998;77(1):16-26.

Gemmell E, Seymour GJ. Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2004;35:21-41.

Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ. The role of T cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity. *Periodontol 2000.* 2007;43:14-40.

Genco R, Offenbacher S, Beck J. Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. *J Am Dent Assoc.* 2002;133 Suppl:14S-22S.

Genco RJ, Evans RT, Ellison SA. Dental research in microbiology with emphasis on periodontal disease. *J Am Dent Assoc.* 1969;78(5):1016-36.

Genco RJ, Mashimo PA, Krygier G, Ellison SA. Antibody-mediated effects on the periodontium. *J Periodontol.* 1974;45(5):330-7.

Genco RJ, Van Dyke TE, Levine MJ, Nelson RD, Wilson ME. 1985 Kreshover lecture. Molecular factors influencing neutrophil defects in periodontal disease. *J Dent Res.* 1986;65(12):1379-91.

Gjermeo P, Rosing CK, Susin C, Oppermann R. Periodontal diseases in Central and South America. *Periodontol 2000.* 2002;29:70-8.

Goodson JM, Haffajee AD, Socransky SS. The relationship between attachment level loss and alveolar bone loss. *J Clin Periodontol.* 1984;11(5):348-59.

Goodson JM, Tanner AC, Haffajee AD, Sornberger GC, Socransky SS. Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1982;9(6):472-81.

Gugushe TS. The influence of socio-economic variables on the prevalence of periodontal disease in South Africa. *SADJ.* 1998;53(2):41-6.

Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to attachment level profiles. *J Clin Periodontol.* 2001;28(4):283-95.

Haffajee AD, Socransky SS, Goodson JM. Clinical parameters as predictors of destructive periodontal disease activity. *J Clin Periodontol.* 1983;10(3):257-65.

Haffajee AD, Socransky SS, Lindhe J, Kent RL, Okamoto H, Yoneyama T. Clinical risk indicators for periodontal attachment loss. *J Clin Periodontol.* 1991;18(2):117-25.

Holm G. Smoking as an additional risk for tooth loss. *J Periodontol.* 1994;65(11):996-1001.

Ismail AI, Burt BA, Eklund SA. Epidemiologic patterns of smoking and periodontal disease in the United States. *J Am Dent Assoc.* 1983;106(5):617-21.

Janket S, Jea S. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95:559-69.

Jensen K. Dental care practices and socio-economic status in Denmark. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1974;2(6):273-81.

Johnson RJ, Matthews JL, Stone MJ, Hurt WC, Newman JT. Immunopathology of periodontal disease. I. Immunologic profiles in periodontitis and juvenile periodontitis. *J Periodontol.* 1980;51(12):705-12.

Keyes PH. Are periodontal pathoses caused by bacterial infections on cervicoradicular surfaces of teeth? *J Dent Res.* 1970;49(2):223-8.

Kleinfelder JW, Sculean A, Lange DE. Some effects of non-surgical therapy on gingival inflammatory cell subsets in patients with early-onset periodontitis associated with *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontol.* 2001;72(12):1713-9.

Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol.* 2008;79(8 Suppl):1560-8.

Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol.* 1990;17(10):714-21.

Lehner T. Cell-mediated immune responses in oral disease: a review. *J Oral Pathol.* 1972;1(1):39-58.

Liljenberg B, Lindhe J. Juvenile periodontitis. Some microbiological, histopathological and clinical characteristics. *J Clin Periodontol.* 1980;7(1):48-61.

Lindhe J, Hamp SE, Löe H. Experimental periodontitis in the beagle dog. *Int Dent J.* 1973;23(3):432-7.

Lindhe J, Rylander H. Experimental gingivitis in young dogs. *Scand J Dent Res.* 1975;83(6):314-26.

Listgarten MA. Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1986;13(5):418-30.

Listgarten MA, Lai CH, Evian CI. Comparative antibody titers to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in juvenile periodontitis, chronic periodontitis and periodontally healthy subjects. *J Clin Periodontol.* 1981;8(3):155-64.

Loe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol.* 1986;13(5):431-45.

Loe H, Anerud A, Boysen H, Smith M. The natural history of periodontal disease in man. Study design and baseline data. *J Periodontal Res.* 1978a;13(6):550-62.

Loe H, Anerud A, Boysen H, Smith M. The natural history of periodontal disease in man. The rate of periodontal destruction before 40 years of age. *J Periodontol.* 1978b;49(12):607-20.

Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental Gingivitis in Man. *J Periodontol.* 1965;36:177-87.

Lowe GD. Dental disease, coronary heart disease and stroke, and inflammatory markers: what are the associations, and what do they mean? *Circulation.* 2004;109(9):1076-8.

Mackler BF, Frostad KB, Robertson PB, Levy BM. Immunoglobulin bearing lymphocytes and plasma cells in human periodontal disease. *J Periodontal Res.* 1977;12(1):37-45.

Markkanen H, Rajala M, Paunio K. Periodontal treatment need of the Finnish population aged 30 years and over. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1983;11(1):25-32.

Marshall CD, Stephens, R. G. & Quigley, L. R, Jr. Periodontal disease: prevalence and incidence. *J Periodontol.* 1955;26:185-203.

Martinez-Canut P, Lorca A, Magan R. Smoking and periodontal disease severity. *J Clin Periodontol.* 1995;22(10):743-9.

Matsson L, Attstrom R. Development of experimental gingivitis in the juvenile and adult beagle dog. *J Clin Periodontol.* 1979;6(3):186-93.

Mealey BL. Diabetes and periodontal disease: two sides of a coin. *Compend Contin Educ Dent.* 2000;21(11):943-6, 8, 50, passim; quiz 56.

Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2007;44:127-53.

Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG, Klump DG, Hinrichs JE, Segal NL, et al. Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol*. 1991;62(5):293-9.

Michalowicz BS, Durand R. Maternal periodontal disease and spontaneous preterm birth. *Periodontol* 2000. 2007;44:103-12.

Moore WE, Holdeman LV, Smibert RM, Good IJ, Burmeister JA, Palcanis KG, et al. Bacteriology of experimental gingivitis in young adult humans. *Infect Immun*. 1982;38(2):651-67.

Newman MG, Socransky SS. Predominant cultivable microbiota in periodontosis. *J Periodontal Res*. 1977;12(2):120-8.

Newman MG, Socransky SS, Savitt ED, Propas DA, Crawford A. Studies of the microbiology of periodontosis. *J Periodontol*. 1976;47(7):373-9.

Nishikawa M, Yamaguchi Y., Yoshitake K., Saeki Y. Effects of TNF α and prostaglandin E2 on the expression of MMPs in human periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontal Res*. 2002;37:167-76.

Novak MJ. Classificação das doenças e condições que afetam o periodonto. *Carranza Periodontia Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.

O'Leary TJ, Drake RB, Naylor JE. The plaque control record. *J Periodontol*. 1972;43(1):38.

Offenbacher S, Barros SP, Beck JD. Rethinking periodontal inflammation. *J Periodontol*. 2008;79(8 Suppl):1577-84.

Offenbacher S, Barros SP, Singer RE, Moss K, Williams RC, Beck JD. Periodontal disease at the biofilm-gingival interface. *J Periodontol*. 2007;78(10):1911-25.

Offenbacher S, Beck JD. A perspective on the potential cardioprotective benefits of periodontal therapy. *Am Heart J*. 2005;149(6):950-4.

Oliver RC, Brown LJ, Loe H. Periodontal diseases in the United States population. *J Periodontol.* 1998;69(2):269-78.

Page RC. Gingivitis. *J Clin Periodontol.* 1986;13(5):345-59.

Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest.* 1976;34(3):235-49.

Page RC, Schroeder HE. Current status of the host response in chronic marginal periodontitis. *J Periodontol.* 1981;52(9):477-91.

Page RC, Sturdivant EC. Noninflammatory destructive periodontal disease (NDPD). *Periodontol 2000.* 2002;30:24-39.

Paquette DW, Brodala N, Nichols TC. Cardiovascular disease, inflammation, and periodontal infection. *Periodontol 2000.* 2007;44:113-26.

Payne WA, Page RC, Ogilvie AL, Hall WB. Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *J Periodontal Res.* 1975;10(2):51-64.

Preber H, Bergstrom J. Cigarette smoking in patients referred for periodontal treatment. *Scand J Dent Res.* 1986;94(2):102-8.

Preshaw PM. Periodontal disease and diabetes. *J Dent.* 2009a;37(8):S575-7.

Preshaw PM. Definitions of periodontal disease in research. *J Clin Periodontol.* 2009b;36(1):1-2.

Ranney RR. Discussion: Pathogenesis of gingivitis. *Clinical Research Center for Periodontal Disease.* 1986.

Ranney RR. Immunologic mechanisms of pathogenesis in periodontal diseases: an assessment. *J Periodontal Res.* 1991;26(3 Pt 2):243-54.

Russell AL. Epidemiology of periodontal disease. *Int Dent J.* 1967;17(2):282-96.

Salvi GE, Kandykaki M, Troendle A, Persson GR, Lang NP. Experimental gingivitis in type 1 diabetics: a controlled clinical and microbiological study. *J Clin Periodontol.* 2005;32(3):310-6.

Sant'Ana ACP. Inter-relação bidirecional entre doença periodontal e gravidez: análise clínica e epidemiológica. [Tese (Livre Docência)]. Bauru: Universidade de São Paulo; 2008.

Saxen L. Heredity of juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1980;7(4):276-88.

Schei O, Waerhaug, J., Lovdal, A. & Arno, A. Alveolar bone loss as related to oral hygiene and age. *J Periodontol.* 1959;30:7-16.

Schenkein HA. Finding genetic risk factors for periodontal diseases: is the climb worth the view? *Periodontol 2000.* 2002;30:79-90.

Schenkein HA, Barbour SE, Tew JG. Cytokines and inflammatory factors regulating immunoglobulin production in aggressive periodontitis. *Periodontol 2000.* 2007;45:113-27.

Schroeder HE, Graf-de Beer M, Attstrom R. Initial gingivitis in dogs. *J Periodontal Res.* 1975;10(3):128-42.

Schroeder HE, Munzel-Pedrazzoli S, Page R. Correlated morphometric and biochemical analysis of gingival tissue in early chronic gingivitis in man. *Arch Oral Biol.* 1973;18(7):899-923.

Seymour GJ. Possible mechanisms involved in the immunoregulation of chronic inflammatory periodontal disease. *J Dent Res.* 1987;66(1):2-9.

Seymour GJ, Gemmell E, Reinhardt RA, Eastcott J, Taubman MA. Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: cellular and molecular mechanisms. *J Periodontal Res.* 1993;28(6 Pt 2):478-86.

Seymour GJ, Powell RN, Davies WI. Conversion of a stable T-cell lesion to a progressive B-cell lesion in the pathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: an hypothesis. *J Clin Periodontol.* 1979;6(5):267-77.

Slots J. Subgingival microflora and periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1979;6(5):351-82.

Slots J, Kamma JJ. General health risk of periodontal disease. *Int Dent J.* 2001;51(6):417-27.

Smith M, Seymour GJ, Cullinan MP. Histopathological features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000.* 2010;53:45-54.

Socransky SS. Relationship of bacteria to the etiology of periodontal disease. *J Dent Res.* 1970;49(2):203-22.

Socransky SS. Microbiology of periodontal disease -- present status and future considerations. *J Periodontol.* 1977;48(9):497-504.

Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM, Lindhe J. New concepts of destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1984;11(1):21-32.

Stambolieva E, Bourkova T. Comparative enzymatic histochemical investigations of gingival papillae in early parodontosis (periodontosis) and parodontitis (periodontitis) traumatica. *J Periodontol.* 1970;41(9):532-5.

Tonetti MS. Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):88-101.

Van Dyke TE. Role of the neutrophil in oral disease: receptor deficiency in leukocytes from patients with juvenile periodontitis. *Rev Infect Dis.* 1985;7(3):419-25.

Waerhaug J. The angular bone defect and its relationship to trauma from occlusion and downgrowth of subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1979;6(2):61-82.

Waldrop TC, Mackler BF, Schur P, Killoy W. Immunologic study of human periodontosis (juvenile periodontitis). *J Periodontol.* 1981;52(1):8-15.

Apêndice

APÊNDICE A - Informações referentes às características pessoais dos pacientes.

Pacientes	Idade	Gênero	Tabagista	Doença sistêmica
Grupo IBG-Saúde				
APK	15 anos	F	N	N
JCP	54 anos	M	N	N
Grupo IBG-Gengivite				
PAF	18 anos	M	N	N
IAB	15 anos	F	N	N
JV	14 anos	M	N	N
DCD	28 anos	F	N	N
Grupo IBG-LP/Sangramento Leve				
AU	15 anos	F	N	N
MFAC	27 anos	M	N	N
MMS	45 anos	F	S	N
JGCC	17 anos	M	N	N
PHPC	37 anos	M	N	N
MABS	27 anos	F	N	N
JWRB	14 anos	M	N	N
Grupo IBG-LP/Sangramento Moderado				
SRB	45 anos	F	N	N
DS	41 anos	F	N	N
OA	65 anos	F	N	N
PPM	36 anos	F	N	N
RD	49 anos	M	N	N
PDS	43 anos	M	N	N
Grupo IBG-LP/Sangramento Severo				
DSA	27 anos	F	N	N
NCG	48 anos	F	N	D/DCV
MHR	40 anos	F	N	D
CA	55 anos	M	N	DCV
ARVC	56 anos	F	N	DCV
PSF	50 anos	M	N	N

LEGENDAS: F- Feminino, M- Masculino, N- Não, S- Sim, D- Diabetes, DCV- Doença Cardiovascular

Anexos

ANEXO I – APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



**Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru**

Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P. 73
PABX (0XX14)3235-8000 – FAX (0XX14)3223-4679

Comitê de Ética em Pesquisa (14)3235-8356
mferrari@fob.usp.br

Processo nº 014/2010

Bauru, 3 de maio de 2010.

Senhora Professora,

Informamos que após o envio da documentação solicitada referente ao projeto de pesquisa encaminhado a este Comitê de Ética em Pesquisa **“Avaliação clínica e histopatológica dos fenótipos periodontais de pacientes da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo”** de autoria de Mônica Garcia Ribeiro, sob sua orientação, foi novamente analisado e considerado **APROVADO** por este Colegiado, em reunião realizada no dia **28 de abril de 2010**.

Solicitamos que ao término do trabalho, seja enviado a este Comitê um relatório final para novo parecer, o qual será utilizado para publicação científica.

Atenciosamente,

Profª Drª Maria Teresa Atta
Coordenadora

Profª Drª Adriana Campos Passanezi Sant' Ana
Docente do Departamento de Prótese

ANEXO II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DOS SUJEITOS DA PESQUISA



Universidade de São Paulo Faculdade de Odontologia de Bauru Al.

Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P.
73 PABX (0XX14)3235-8000 – FAX (0XX14)3223-4679

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O senhor(a) participará de uma pesquisa chamada “**Avaliação clínica e histopatológica dos fenótipos periodontais de pacientes da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo**”, que irá investigar a prevalência dos diferentes tipos de doença que podem se desenvolver na gengiva e no osso ao redor dos dentes. Essa análise será feita copiando as medidas do exame clínico realizado para o seu tratamento e por isso não traz nenhum risco à saúde. Em alguns casos, poderá ser necessária a obtenção de pequenos fragmentos de tecido da gengiva. Se esse for o caso, o (a) senhor(a) será informado (a) previamente e consultado (a) quanto à possibilidade de doação desse tecido para a pesquisa. Esse tecido somente será coletado de pacientes que forem tratados por meio de cirurgia e somente será obtido se o(a) senhor(a) autorizar a doação do tecido.

Com essa pesquisa, os autores esperam compreender melhor os tipos de doença que acometem a gengiva e o osso ao redor dos dentes e como essas doenças se desenvolvem, o que proporciona melhora tanto no diagnóstico (detecção) quanto no tratamento da doença.

A pesquisa não produzirá qualquer tipo de dano físico, moral ou material. Não há necessidade de o(a) senhor(a) se identificar e as informações fornecidas serão mantidas confidenciais, respeitando sua privacidade.

O(a) senhor(a) tem a garantia de receber respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida sobre os assuntos relacionados com a pesquisa. Além disso, tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de quaisquer tratamentos que estejam sendo realizados nessa Instituição.

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o (a) Sr. (a) _____

_____, portador(a) da cédula de identidade _____, após leitura minuciosa do **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**, devidamente explicada pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** concordando em participar da pesquisa proposta.

Fica claro que o paciente ou seu representante legal, pode a qualquer momento retirar seu **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornaram-se confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. 9º do Código de Ética Odontológica).

Por estarem de acordo assinam o presente termo.

Bauru-SP, _____ de _____ de _____

Assinatura do Paciente

Mônica Garcia Ribeiro

ANEXO III – AUTORIZAÇÃO DO CHEFE DO SETOR DE TRIAGEM DA FOB-USP



Of PE2909/2009

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de BauruAl. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla 9-75-Bauru-SP-CEP 17012-901-C.P.73
PABX (0XX14)3235-8000-FAX (0XX14)3223-4679

Bauru, 29 de setembro de 2009.

Prezado Prof. Dr. José Henrique Rubo,

Venho, por meio deste, solicitar autorização para que dados relativos à condição periodontal de pacientes tratados nas clínicas de Periodontia, Implantodontia e Clínica Integrada da FOB-USP possam ser analisados pela aluna de Mestrado em Reabilitação Oral Mônica Garcia Ribeiro, para realização de seu trabalho de Dissertação de Mestrado intitulado "*Perfil periodontal de amostra populacional de Bauru e região – análise epidemiológica*", considerando que o trabalho originalmente idealizado não poderá ser concluído dentro do prazo previsto. Gostaria de salientar a necessidade de utilização de fichas arquivadas no Setor de Triagem, visto que é necessário a avaliação de grande número de fichas para constituir-se em trabalho epidemiológico condizente com os objetivos do estudo. Vale ressaltar ainda que todos os dados relativos à identificação dos pacientes serão mantidos em sigilo, de forma a não ferir o Código de Ética da Profissão.

Atenciosamente,

Autorizado
[Assinatura]
01/10/09

[Assinatura]
Prof^a. Dr^a. Adriana Campos Passanezi Sant'Ana

Disciplina de Periodontia – Departamento de Prótese

Ilmo. Sr.

Prof. Dr. José Henrique Rubo

DD Chefe do Departamento de Prótese

FOB-USP

RECEBIDO
Ass.: *[Assinatura]*
Data: 29 / 09 / 09

ANEXO V – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ASSINADO PELOS PACIENTES ATENDIDOS NA FOB-USP



Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru
 Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P. 73
 PABX (0XX14)235-8000 – FAX (0XX14)223-4679

PRONTUÁRIO Nº:

Nome:.....RG:.....
 Data Nascimento...../...../..... Idade..... Estado Civil.....
 Naturalidade..... Estado Nacionalidade.....
 Ocupação..... Gênero.....
 Endereço residencial..... Nº.....
 Bairro..... Cidade..... Estado
 Cep..... Tel..... Tel.Rec..... falar c/.....
 Endereço profissional..... Tel.....
 Bairro..... Cidade..... Estado
 Filiação: Pai.....
 Mãe.....

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Por este instrumento de autorização por mim assinado, dou pleno consentimento à FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU – USP para, por intermédio de seus professores, assistentes e alunos devidamente autorizados, fazer diagnóstico, planejamento e tratamento em minha pessoa, de acordo com os conhecimentos enquadrados no campo dessa especialidade.

Concordo também, que todas as radiografias, fotografias, modelos, desenhos, históricos de antecedentes familiares, resultados de exames clínicos e de laboratório e quaisquer outras informações concernentes ao planejamento de diagnóstico e/ou tratamento, permaneçam sob guarda desta FACULDADE, à qual dou plenos direitos de uso para quaisquer fins de ensino, apresentações científicas e de divulgação em livros, jornais e/ou revistas científicas do país e do estrangeiro, respeitando os respectivos códigos de ética.

Bauru, de de 20.....

 Assinatura do paciente ou responsável

ANEXO VI – MODELO DE FICHA PARA ARMAZENAMENTO DOS DADOS COLETADOS A PARTIR DOS PRONTUÁRIOS SELECIONADOS NO SOFTWARE EXCEL (OFFICE 2007, MICROSOFT, CA, USA)

1	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	Nome		Questionário de saúde				Exame Periodontal		
2	Data Nascimento:		Suas gengivas sangram quando escova os dentes?				M	V	D
3	RG		Já fez tratamento de gengiva alguma vez?						
4	Estado civil		Já teve hemorragia após extração de dentes?				18		
5	Naturalidade:		É alérgico a:				17		
6	Estado:		anestesia dentária				16		
7	Nacionalidade		penicilina ou outros antibióticos				15		
8	Doença(s)		gúafas				14		
9	Gênero		aspirina				13		
10	Placa		Outros				12		
11	Endereço		É alérgico a outras substâncias que não sejam medicamentos?				11		
12	Bairro		Se sim, qual?				21		
13	Cidade		Está atualmente sob cuidados médicos?				22		
14	Estado		Qual o motivo?				23		
15	Tel		Está tomando algum medicamento no momento?				24		
16	Recado		Quais?				25		
17	Prontuário		Já tomou cortisona alguma vez?				26		
18			Quais das enfermidades você tem ou já teve?				27		
19			Doença reumática				28		
20			Doenças cardíacas/corais				38		
21			Diabetes (ou algum membro da família)				37		
22			Tempo afetado, qual tipo?				36		
23			Há quanto tempo?				35		
24			Tonturas				34		
25			Anemia				33		
26			Esteve acamado por muito tempo nos últimos anos?				32		
27			Suas juntas doem ou incham com frequência?				31		
28			Já teve úlcera no estômago ou duodeno?				41		
29			Tem algum problema com fígado ou vesícula?				42		
30			Já teve ou viveu com alguém que tivesse tuberculose?				43		
31			Quando você se corta a ferida sangra muito?				44		
32			Sofreu alguma operação nos últimos 30 anos?				45		
33			Qual?				46		
34			Sofreu variação de peso ultimamente?				47		
35			Sanhão ou perda?				48		
36			Já fez algum tratamento radioterápico ou quimioterápico?						
37			Qual região?						
38			Por quanto tempo?						
39			Tem problema com pressão arterial?						
40			Pressão						
41			Tem ou teve problema associado à menstruação						
42			Está grávida?						
43			É fumante?						