

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
ODONTOLÓGICAS EM ASSOCIAÇÃO COM O PROGRAMA DE PÓS-
GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL**

**CONDIÇÃO PERIODONTAL E SUA CORRELAÇÃO
COM PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS EM
PACIENTES COM LEUCEMIA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Patrícia Daniela Melchiors Angst

Santa Maria, RS, Brasil, 2011.

**CONDIÇÃO PERIODONTAL E SUA CORRELAÇÃO COM
PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS EM PACIENTES COM
LEUCEMIA**

Por

Patrícia Daniela Melchiors Angst

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas da Universidade Federal de Santa Maria em associação com o Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do grau de

Mestre em Ciências Odontológicas; Especialidade: Periodontia

Orientadora: Prof^a Dr^a Karla Zanini Kantorski

Santa Maria, RS, Brasil

2011

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas em
associação com o Programa de Pós-Graduação em Odontologia da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a
Dissertação de Mestrado

**CONDIÇÃO PERIODONTAL E SUA CORRELAÇÃO COM
PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS EM PACIENTES COM LEUCEMIA**

elaborada por
Patrícia Daniela Melchiors Angst

como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Ciências Odontológicas; Especialidade: Periodontia

COMISSÃO EXAMINADORA

Karla Zanini Kantorski, Dr^a (UFSM)
(Presidente/Orientadora)

Sabrina Carvalho Gomes, Dr^a (UFRGS)

Fabício Batistin Zanatta, Dr^o (UNIFRA)

Thiago Machado Ardenghi, Dr^o (UFSM)
(Suplente)

Santa Maria, 02 de Março de 2011.

DEDICATÓRIA

À **Deus**, pela presença sempre constante em minha vida. És meu guia e protetor, iluminando cada passo meu.

“Peça a Deus que abençoe os seus planos, e eles darão certo.”

Provérbios 16: 3

Aos meus amados pais, **Carmo e Ceci**. Em cada passo e vitória, em todos os momentos, meus mais verdadeiros incentivadores. Meus amores incondicionais. O orgulho em ser uma das suas “florzinhas” é maior do que tudo, pois vocês são meu maior - e melhor - exemplo de amor, fé, humildade, garra e apoio. Só há motivos para agradecê-los: MUITO OBRIGADA POR TUDO! **Amo muito vocês!**

**“Carrego seu coração comigo
Eu carrego no meu coração
Nunca estou sem ele
Onde quer que vá, você vai comigo
E o que quer que faça
Eu faço por você (...)”**

E.E.Cummings

Às minhas irmãs, **Débora e Valéria**. Pela cumplicidade, amizade, amor. Dois pedacinhos de mim, que embora às vezes tão diferentes, me completam de forma única. Vocês são o colorido da minha vida! Amo!

“Mas é delicioso que eu saiba e sinta que os adoro, embora não declare e não os procure sempre. E às vezes, quando os procuro, noto que eles não têm noção de como me são necessários, de como são indispensáveis ao meu

equilíbrio vital, porque eles fazem parte do mundo que eu, tremulamente, construí e se tornaram alicerces do meu encanto pela vida.”

Paulo Sant’Ana

Á melhor vovozinha do mundo, a minha **vovó Valéria**. A quem sempre me encheu de mimos, cuidados, carinho e proteção. Quem sempre rezou por mim. Agora sou eu quem reza sempre por ti! E muitos e muitos anos hão de vir para continuarmos a nós rever. E também ao querido **tio Luís**, obrigada por estar ao lado da vovó todos esses anos. Meu orgulho e gratidão a ti são imensos!

“Tudo o que é verdadeiro, tudo o que é respeitável, tudo o que é justo, tudo o que é puro, tudo o que é amável, tudo o que é de boa fama, se alguma virtude há e se algum louvor existe, seja isso o que ocupe o vosso pensamento.”

Filipenses 4: 8

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, “profe” **Karla Zanini Kantorski**, minha eterna gratidão pelas oportunidades proporcionadas, pelos ensinamentos transmitidos, pela confiança, paciência, amizade e cumplicidade. Sempre com palavras sábias e confiantes. Foi a responsável por despertar em mim a paixão pela Periodontia, e agora pela docência. Um exemplo de profissional e pessoa a ser admirada e seguida. Faltam palavras para agradecer-lhe por todos esses anos de convívio profícuo. Obrigada por tudo! - E a Bettina por me emprestar sua mãezinha nesse último ano!

À **Universidade Federal de Santa Maria** e ao **Curso de Odontologia**, onde realizei minha formação, proporcionando excelente base para o meu conhecimento de odontologia, e por representar um lugar amigo a qual sempre posso voltar.

À coordenação do **Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas**, assumida pelo prof^o **Paulo Afonso Burmann** e mais recentemente pela prof^a **Roselaine Terezinha Pozzobon**, e especialmente à funcionária **Jéssica Dalcin da Silva**, pela extrema dedicação, competência, simpatia e paciência.

Ao professor **Alexandre Henrique Susin**, por despertar em mim o interesse pela pesquisa científica! Um exemplo de educação e humildade.

Ao professor **Carlos Heitor C. Moreira**, pelos ensinamentos – especialmente a respeito de bioestatística – e pelo inegável conhecimento de periodontia, a que sempre buscou transmitir a todos. Obrigada pela confiança depositada!

Aos demais professores do PPGCO, **Kátia Braun**, **Letícia Jaques**, **Osvaldo Kaizer**, **Renésio Armino Grehs**, e principalmente **Beatriz Unfer**, **Luiz Felipe Valandro**, **Rachel Rocha** e **Thiago M. Ardenghi** pelos ensinamentos transmitidos.

Aos professores da disciplina de Periodontia, prof^o **Zebino Pereira** e **Lívio Pinheiro**, pela agradável convivência, pelos ensinamentos e oportunidade de aprimoramento.

As amadas e indispensáveis amigas **Anelise Montagner** e **Tamara K. Tedesco** – ao nosso trio muito auspicioso! Amigas, não há como lhes agradecer por terem me acolhido com uma amizade sincera, cúmplice e despreziosa, amizade que vai seguir para sempre, apesar de qualquer distância. Obrigada por tudo, por me ouvirem, incentivar, pelo ombro amigo, pelos inúmeros momentos de felicidade! Chegar até aqui, ao lado de vocês, foi a mais pura alegria! Contem sempre comigo! Amo muito vocês!

A grande amiga **Gabriele Dalsasso Vieira**, minha *xamixunga*. Amiga sem igual! Obrigada por ter acreditado em mim, desde a época da graduação – quando éramos somente colegas! - e ter contribuído também por despertar em mim a paixão pela Periodontia. Minha dupla dos últimos semestres, cúmplice “carniceira”! Amiga geminiana, amiga tão igual e tão diferente, que me completa. Amiga que me dá falta de juízo, que me sacode para a vida. Que me conhece como ninguém! Em mim terás uma amiga para a vida toda, amiga pro que der e vier! Amo muito!!

Aos meus anjinhos da guarda, amigos de longa data, que embora toda distância e mesmo que não nos falemos sempre, incansavelmente torcem e acreditam em mim. **Á Vanessa, Camilla, Gabriela, Nara, Paulo, John, Elisangela, Sheila, Mônica, e Karina.** No meu coração, há lugarzinhos pertencentes a vocês! *“Tenho amigos que não sabem o quanto são meus amigos. Não percebem o amor que lhes devoto e a absoluta necessidade que tenho deles...”* (Vinícius de Moraes)

Ao colega e amigo **Danilo Dutra**, por ter abraçado a realização dessa pesquisa junto comigo. Obrigada por toda a confiança, ajuda, suporte e horas passadas no HUSM e nas calibragens! E principalmente obrigada pela amizade!

À colega e amiga **Tatiana Militz**, obrigada pela confiança e amizade, companhia de clínicas e aulas, e toda a ajuda no HUSM!

Aos demais integrantes do grupo da Periodontia, **Tássia, Sara, Luís, Jociana, Ticiane, Felipe, Débora, Rodrigo e Regina**, com os quais tive o prazer de conviver durante todos esses anos, e pelos momentos de discussões e conhecimento científico compartilhados!

Às funcionárias da clínica de Periodontia, **Sônia, Neiva e Gláucia**, pelo bom-humor, acolhida, ajuda, organização e pelo cafezinho sempre quentinho!

Aos meus colegas de mestrado – **Cristiane, Luciane, Luiz Felipe, Marina Amaral, Marina Kaizer, Marília, Paloma, Pâmela, Pedro, Renata e Simone** – obrigada pelo convívio e pelos muitos momentos de descontração, pela troca de experiências e informações científicas. O mestrado foi mais prazeroso ao lado de vocês!

À professora **Sabrina C. Gomes**, pelo agradável encontro e recepção! E pela simpatia sempre!

Aos doutores **Virgínia Maria Coser e Benônio Terra Villalba**, pela ajuda e orientação na ambientação para a coleta de dados no HUSM.

À **CAPES**, pela concessão de apoio financeiro na forma de bolsa durante o mestrado.

E a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a concretização deste sonho. O meu muito obrigada!

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas em
associação com o Programa de Pós-Graduação em Odontologia da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Universidade Federal de Santa Maria

CONDIÇÃO PERIODONTAL E SUA CORRELAÇÃO COM PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS EM PACIENTES COM LEUCEMIA

Autora: Patrícia Daniela Melchiors Angst
Orientadora: Prof^a Dr^a Karla Zanini Kantorski
Local e data da defesa: Santa Maria, 02 de Março de 2011

Objetivos: Este estudo transversal avaliou a condição periodontal, e sua correlação com parâmetros hematológicos, em pacientes com diferentes tipos de Leucemia.

Materiais e Métodos: Pacientes com leucemia, em qualquer fase do tratamento, e idade mínima de 14 anos foram elegíveis. Pacientes edêntulos, com aparelho ortodôntico, com necessidade de profilaxia antimicrobiana, usuários de medicamentos associados com aumento de volume gengival, e com distúrbios psicomotores foram excluídos. Dois examinadores treinados e calibrados avaliaram: índices de Seymour (IS), de Placa, e Gengival (IG), Profundidade de sondagem, Sangramento a sondagem, e Nível de inserção clínica (NIC), e aplicaram entrevista estruturada. Dados médicos foram obtidos do prontuário médico, e dados hematológicos foram coletados do hemograma realizado no mesmo dia dos exames periodontais.

Resultados: Foram avaliados 68 pacientes (idade média=43,4). Parâmetros periodontais inflamatórios estavam em concordância com acúmulo de placa; e não foram influenciados pelo tipo de leucemia. Entretanto, NIC foi estatisticamente menor na leucemia linfóide aguda. Alteração bucal ao momento do diagnóstico foi relatada por 45% dos pacientes. Correlação entre parâmetros periodontais e hematológicos não foi observada. Correlação entre IG e IS foi estatisticamente significativa ($r_s=0,47$; $p=0,00$).

Conclusões: Condição periodontal foi em geral semelhante nos diferentes tipos de leucemia, e não associada com parâmetros hematológicos.

Palavras-chaves: Leucemia, Índices periodontais, Testes hematológicos

ABSTRACT

Masters Dissertation
Dentistry Sciences Post-Graduation Program
Federal University of Santa Maria

PERIODONTAL STATUS AND THEIR CORRELATION WITH HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH LEUKEMIA

Author: Patrícia Daniela Melchiors Angst

Tutor: Prof^a Dr^a Karla Zanini Kantorski

Date and local of defense: Santa Maria, 2011, March 02nd

Aim: This cross-sectional study evaluated the periodontal status, and their correlation with hematological parameters, in patients with different types of Leukemia.

Methods: Patients with leukemia, at any stage of treatment, and with minimum age of 14 years were eligible. Edentulous patients, with orthodontic appliances, with psychomotor disturbances, requiring antibiotic prophylaxis, and/or using any medication associated with gingival enlargement were excluded. Two trained and calibrated examiners evaluated Seymour Index (SI), Plaque Index, Gingival Index (GI), Probing Pocket Depth, Bleeding on Probing and Clinical Attachment Loss (CAL), and conducted a structured interview. Medical data were obtained from medical records, and hematological data were collected from the blood test performed on the same day as the periodontal examination.

Results: Were evaluated 68 patients (mean age=43.4). Inflammatory periodontal parameters were in agreement with the plaque accumulation, and were not influenced by the type of leukemia. CAL, however, showed statistically lower values for acute lymphoid leukemia. Oral manifestation at the time of diagnosis was reported by 45% of patients. Correlation between periodontal and hematological parameters was not observed. Correlation between SI and GI was statistically significant ($r_s=0.47, p=0.00$).

Conclusion: Periodontal status generally was similar in different types of leukemia, and not associated with hematological parameters.

Key-words: Leukemia, Periodontal Index, Hematological tests

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 A Leucemia	15
2.2 Leucemia e Alterações Orais	18
3 PROPOSIÇÃO	21
3.1 Objetivo Geral	21
3.2 Objetivos Específicos	21
4 ARTIGO	22
Resumo.....	23
Relevância clínica.....	24
Introdução	25
Materiais e métodos	27
Resultados	32
Discussão.....	34
Referências	40
Lista de ilustrações	44
Tabela 1	45
Tabela 2	46
Tabela 3	47
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
ANEXOS	57
Anexo A Carta de submissão e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.....	57
Anexo B Entrevista	58
Anexo C Fichas clínicas	59
Anexo D Resumos dos índices periodontais utilizados	62

1 INTRODUÇÃO

Algumas alterações na cavidade bucal podem representar os primeiros sinais e sintomas de doenças sistêmicas, resultando, muitas vezes, na procura por atendimento odontológico. As doenças sistêmicas que mais freqüentemente apresentam manifestações orais são as de origem sanguínea, dentre elas a Leucemia (LOVE, 1936; SINROD, 1957; BURKE, STARTZELL, 2008; FATAHZADEH, KRAKOW, 2008).

Leucemia é um grupo de neoplasias hematológicas malignas, caracterizadas pela proliferação excessiva ou aumento no tempo de vida de células brancas imaturas, primeiramente na medula óssea, e conseqüentemente no sangue periférico. A leucemia pode ser classificada basicamente quanto à forma de progressão, em aguda ou crônica, e quanto ao tipo de linhagem celular envolvida, em mielóide ou linfóide (SINROD, 1957; ANIL *et al.*, 1996; DEAN, FERGUSON, MARVAN, 2003; APPELBAUM, 2005; KEATING, KANTARJIAN, 2005).

Dados de estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para os anos de 2010-2011 sugerem que a taxa nacional de incidência de leucemias será de 5,4 novos casos a cada 100.000 nos indivíduos do sexo masculino, e 4,33 novos casos para o sexo feminino. No Rio Grande do Sul, o qual representa o estado com as mais altas taxas de incidência e mortalidade pela doença no Brasil, leucemia é o 8º tipo de câncer em incidência. No âmbito mundial, as estimativas são em torno de 260 mil casos/ano, dos quais cerca de 56% em homens. Entretanto, mesmo com grandes avanços em novos tratamentos e medicações, as taxas de sobrevida média cumulativa de cinco anos são de 45% dos casos em países desenvolvidos, chegando até somente um terço desse valor nos países em desenvolvimento. Essas informações demonstram o caráter agressivo das leucemias, caracterizando-as como um grupo de doenças com prognósticos reservados, e enfatizando a importância do diagnóstico precoce para evitar-se que a doença alcance estágios mais debilitantes, o que poderia contribuir ainda mais negativamente nesse prognóstico (BURKE, STARTZELL, 2008; INCA, 2011).

Alterações sanguíneas resultantes das leucemias incluem freqüentemente leucopenia, anemia e trombocitopenia (STAFFORD *et al.*, 1980; BRESSMAN *et al.*,

1982; APPELBAUM, 2005; KEATING, KANTARJIAN, 2005; AYERS, COLQUHOUN, 2000). Estas alterações podem levar a quadros de fraqueza, febre, fadiga, sonolência, linfadenopatia, equimoses, petéquias e hemorragias, que são os sinais e sintomas sistêmicos mais comuns da doença (LOVE, 1936; LYNCH, SHIP, 1967a,b; HOU, HUANG, TSAI, 1997).

Manifestações orais têm sido associadas às leucemias por diversos autores, como sinais e/ou sintomas locais em decorrência das alterações sanguíneas, e onde o aumento de volume gengival (LYNCH, SHIP, 1967; PRESSANT, SAFDAR, CHERRICK, 1973; BARRETT, 1986; PORTER, MATTHEWS, SCULLY, 1994; ANIL *et al.*, 1996; WU, FANTASIA, KAPLAN, 2002; HAYTAC *et al.*, 2003; VURAL *et al.*, 2004; OZKAN *et al.*, 2007; AU *et al.*, 2008) e o sangramento gengival (LYNCH, SHIP, 1967b; STAFFORD *et al.*, 1980; BRESSMAN *et al.*, 1982; WECKX, HIDAL, MARCUCCI, 1990; CHAPPLE, SAXBY, MURRAY, 1999; FATAHZADEH, KRAKOW, 2008) são as mais comumente relatadas. Estas alterações orais são observadas com maior frequência nos estágios iniciais da doença, e especialmente nas formas agudas de leucemia (LYNCH, SHIP, 1967a,b; STAFFORD *et al.*, 1980).

Entretanto, apesar do importante impacto que as alterações orais podem representar para o diagnóstico das leucemias, dados escassos de prevalência, tanto em fases iniciais como durante o tratamento das leucemias, estão disponíveis, principalmente a respeito dos parâmetros periodontais nesses pacientes. A maior parte dos estudos consiste, apenas, em relatos de caso (PRESSANT, SAFDAR, CHERRICK, 1973; BRESSMAN *et al.*, 1982; GORDON, O'NEAL, WOODYARD, 1985; BARRETT, 1986; ANIL *et al.*, 1996; WECKX, HIDAL, MARCUCCI, 1990; PORTER, MATTHEWS, SCULLY, 1994; CHAPPLE, SAXBY, MURRAY, 1999; WU, FANTASIA, KAPLAN, 2002; DEAN, FERGUSON, MARVAN, 2003; HAYTAC *et al.*, 2003; VURAL *et al.*, 2004; OZKAN *et al.*, 2007; AU *et al.*, 2008; FATAHZADEH, KRAKOW, 2008), ou estudos retrospectivos (LOVE, 1936; SINROD, 1957; LYNCH & SHIP, 1967 a, b; STAFFORD *et al.*, 1980; HOU, HUANG, TSAI, 1997). Além disso, esses estudos são baseados em informações coletadas a partir do auto-relato dos pacientes ou por outros profissionais da saúde ao realizar exames bucais promovendo dados sujeitos a vieses. Conseqüentemente, a ausência de informações sobre as alterações orais resulta no desconhecimento por parte dos cirurgiões-dentistas.

A Academia Americana de Periodontia (AAP), em 1999 (ARMITAGE, 1999), propôs uma nova classificação para as doenças periodontais incluindo, pela primeira vez, uma categoria de doenças gengivais. Dentre as doenças gengivais associadas à placa, foi criada a subcategoria de gengivite modificada por condições sistêmicas, como a leucemia. Todavia, não existem evidências científicas que corroborem que a condição sistêmica de pacientes com leucemia possa influenciar na condição periodontal. Apenas dois estudos na literatura (BERGMANN *et al.*, 1992; MEYER *et al.*, 2000) relataram parâmetros periodontais, contudo, contemplando apenas pacientes com a forma aguda de leucemia. Adicionalmente, somente um estudo avaliou a associação entre parâmetros hematológicos e periodontais (MEYER *et al.*, 2000).

Neste contexto, esta pesquisa foi direcionada ao estudo da condição periodontal, e a sua correlação com parâmetros hematológicos, em indivíduos com diagnóstico de Leucemia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A Leucemia

Leucemia é uma neoplasia maligna de origem sanguínea com etiologia desconhecida, caracterizada pela proliferação desordenada ou aumento no tempo de vida de células brancas anormais, que recebem a denominação de Blastos. Os Blastos acumulam-se progressivamente na medula óssea, acarretando a supressão, por substituição física e/ou por outros fatores ainda desconhecidos, das células hematopoiéticas normais. Em conseqüência, estabelecem-se alterações quantitativas e/ou qualitativas na contagem de células sanguíneas, levando a quadros freqüentes de trombocitopenia, leucopenia e anemia. Não obstante, em decorrência do grande acúmulo de blastos na medula, estes caem na corrente sanguínea podendo infiltrar órgãos, preferencialmente fígado, baço, linfonodos, sistema nervoso central, gengiva, pele, dentre outros (LOVE, 1936; AYERS, COLQUHOUN, 2000; APPELBAUM, 2005; KEATING, KANTARJIAN, 2005; BURKE, STARTZELL, 2008).

As leucemias podem ser classificadas de acordo com o tipo de linhagem celular envolvida, em Mielóide ou Linfóide (*French-American-British* – FAB; Organização Mundial da Saúde – OMS). A linhagem mielóide envolve a produção de 6 tipos de células sanguíneas: plaquetas, eritrócitos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos e monócitos. Os blastos são denominados mieloblastos, e são células imaturas, totalmente incapazes de desempenhar suas funções normais. A linhagem linfóide é responsável pela produção dos linfócitos T e B, e as células NK (*Natural Killer*). Os blastos denominam-se linfoblastos, e são caracterizados como células brancas quase maduras e, portanto, somente com algum prejuízo em suas funções. As leucemias são também classificadas quanto à forma de apresentação e progressão, em Aguda ou Crônica. Leucemia aguda é aquela de início súbito, agressiva e rapidamente fatal se não tratada. A leucemia crônica, com progressão lenta, permite o crescimento de maior número de células já diferenciadas, e admite até mesmo longos períodos de tempo sem necessidade de tratamento (SINROD,

1957; BENNETT *et al.*, 1985; AYERS, COLQUHOUN, 2000; JAFFE *et al.*, 2001; DEAN, FERGUSON, MARVAN, 2003; APPELBAUM, 2005; KEATING, KANTARJIAN, 2005; BURKE, STARTZELL, 2008).

O diagnóstico inicial da leucemia é realizado pelo exame de sangue periférico (hemograma) e achados do exame físico do paciente. O diagnóstico definitivo, por sua vez, é obtido pelo aspirado da medula óssea (mielograma), com presença de mais de 20% de blastos (critério da OMS) ou 30% de blastos (critério da FAB). No caso das leucemias crônicas, devido às características dos blastos parcialmente desenvolvidos, ou seja, blastos que preservam algumas funções inalteradas, estas podem permanecer assintomáticas, e o diagnóstico ocorrer em exames de rotina (BENNETT *et al.*, 1985; JAFFE *et al.*, 2001; AYERS, COLQUHOUN, 2000; ABDULLAH *et al.*, 2002, APPELBAUM, 2005; KEATING, KANTARJIAN, 2005).

A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) representa 80% das leucemias agudas em adultos e 20% das leucemias agudas na infância. Sua incidência aumenta a partir dos 15 anos e parece ser progressiva com o aumento da idade. A expectativa de sobrevivência livre de doença varia de 35% a 60% entre as crianças, e apenas aproximadamente 25% dos adultos podem ser curados com quimioterapia. A LMA pode ser dividida em 8 subgrupos (FAB): M0, M1, M2 e M3, que refletem graus crescentes de diferenciação dos mieloblastos; M4 e M5, leucemias que apresentam características da linhagem monocítica; M6, com características da linhagem eritróide; e M7, leucemia megacariocítica (BENNETT *et al.*, 1985; CONDUTAS DO INCA/MS, 2001; CONDUTAS DO INCA/MS, 2002b; STONE, O'DONNELL, SEKERES, 2004; APPELBAUM, 2005).

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) pode apresentar três fases: crônica, acelerada e blástica; com graus crescentes de gravidade. Atualmente não é curável com terapia medicamentosa, visto que ocorre devido a uma alteração nos cromossomos 9 e 22 (cromossoma *Philadelphia*) em 95% dos casos, sendo o transplante de medula óssea o tratamento mais eficaz. No entanto, há alguns medicamentos experimentais com altas taxas de sucesso (O'BRIEN, TEFFERI, VALENT, 2004). A prevalência da LMC aumenta com a idade, passando de aproximadamente um caso a cada 1 milhão de crianças nos primeiros 10 anos de vida, a um caso em cada 100 mil indivíduos aos 50 anos, e a um caso em cada 10 mil indivíduos acima de 80 anos. O prognóstico varia de acordo com a fase da

doença e o tratamento administrado (CONDUTAS DO INCA/MS, 2003; KEATING, KANTARJIAN, 2005).

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é o tipo da doença mais comum na infância (90% dos casos). A taxa de cura é de cerca de 70-85% entre as crianças, e de apenas 25% a 40% quando acometendo adultos. Também tem sido associada à alteração do cromossoma *Philadelphia* (mais de 35% casos, sendo relacionada ao acometimento da LLA em adultos), o que resultará em um prognóstico mais reservado do caso (CONDUTAS DO INCA/MS, 2001; CONDUTAS DO INCA/MS, 2002a; PUI *et al.*, 2004; APPELBAUM, 2005).

A Leucemia Linfóide Crônica (LLC), geralmente do imunofenótipo de células B (>95% dos casos), é a forma mais comum de leucemia em adultos acima de 60 anos. A incidência aumenta com a idade, sendo raramente descrita em crianças/adolescentes. O prognóstico é variável, devido principalmente a faixa etária dos pacientes, e a expectativa de vida em geral fica em torno de 4 a 5 anos depois do início do tratamento (CONDUTAS DO INCA/MS, 2003; BYRD, STILGENBAUER, FLINN, 2004; KEATING, KANTARJIAN, 2005).

O tratamento da doença varia de acordo com o tipo de leucemia, estado de saúde e idade do paciente, e pode incluir quimioterapia, associada ou não a radioterapia, e/ou transplante de medula óssea. A quimioterapia, forma de tratamento mais utilizada é realizada em quatro fases: 1ª) indução da remissão: visa-se a destruição de todas as células leucêmicas do organismo, estado geralmente alcançado 1 a 2 meses após o início do tratamento; 2ª) consolidação: tratamento mais intensivo com substâncias não empregadas anteriormente; 3ª) reindução: repetição dos medicamentos usados na fase de indução da remissão; e 4ª) manutenção: onde o tratamento é mais brando e contínuo por vários meses. As fases 2, 3 e 4 são fases do tratamento que objetivam atingir os blastos residuais que, segundo pesquisas, permanecem no organismo e podem levar a uma recaída da doença se não eliminados (CONDUTAS DO INCA/MS, 2001; CONDUTAS DO INCA/MS, 2002a; CONDUTAS DO INCA/MS, 2002b; CONDUTAS DO INCA/MS, 2003; APPELBAUM, 2005; KEATING, KANTARJIAN, 2005).

2.2 Leucemia e Alterações Orais

Em 1999, a Academia Americana de Periodontia estabeleceu uma nova Classificação das Doenças Periodontais e propôs a inclusão de uma categoria para as doenças gengivais. Dentre as doenças induzidas por placa, uma subcategoria de gengivite associada à leucemia foi contemplada (ARMITAGE, 1999).

Love, em 1936, foi quem primeiro sugeriu o papel da cavidade oral como um indicador diagnóstico de leucemia. Dentre 152 pacientes com leucemia examinados, 82 deles (54%) apresentavam alterações orais. Posteriormente, Lynch & Ship (1967) relataram que as alterações orais e sistêmicas apresentam igual importância no diagnóstico da leucemia aguda, e mudanças como aumento de volume gengival, petéquias, ulceração e sangramento gengival são os sinais orais mais comuns.

Alterações orais em indivíduos com leucemia podem ser em consequência do efeito direto da doença (infiltrado leucêmico), do tratamento empregado (drogas utilizadas), do transplante de medula óssea, e do efeito indireto da depressão da medula óssea e dos tecidos linfóides (BARRET, 1984). Sua frequência é maior nas formas agudas de leucemia, sendo, muitas vezes, o motivo pela busca de cuidados (SINROD, 1957; LYNCH, SHIP, 1967a,b; STAFFORD *et al.*, 1980).

Aumento de volume gengival geralmente está associado com presença de infiltrado leucêmico nos tecidos periodontais, sendo relatado nas formas aguda e crônica, mielóide e linfóide das leucemias (LYNCH, SHIP, 1967a, b; PRESSANT, SAFDAR, CHERRICK, 1973; BARRETT, 1986; PORTER, MATTHEWS, SCULLY, 1994; ANIL *et al.*, 1996; WU, FANTASIA, KAPLAN, 2002; HAYTAC *et al.*, 2003; VURAL *et al.*, 2004; OZKAN *et al.*, 2007; AU *et al.*, 2008). Consiste no terceiro achado oral mais comum em pacientes em tratamento, e o segundo mais prevalente em pacientes ainda não tratados (ficando apenas atrás de adenopatia cervical e submandibular). Outras alterações bucais podem também incluir mucosites, sangramento gengival, ulcerações e palidez excessiva da mucosa (LYNCH, SHIP, 1967a,b; PRESSANT, SAFDAR, CHERRICK, 1973; GORDON, O'NEAL, WOODYARD, 1985; BARRET, 1986; WECKX, HIDAL, MARCUCCI, 1990; AYERS, COLQUHOUN, 2000).

Durante o tratamento das leucemias, alterações orais parecem ser associadas com o uso de medicamentos quimioterápicos. Estes apresentam maior ação sobre tecidos com alta taxa de renovação celular, tornando a mucosa oral, incluindo o tecido gengival, altamente susceptível (LYNCH, SHIP, 1967b; AYERS, COLQUHOUN, 2000). Quando administrados à pacientes pediátricos, esses medicamentos podem atuar no processo de formação dos dentes resultando em anormalidades dentárias (NASIM, SHETTY, HEGDE, 2007; MACIEL *et al.*, 2009).

Em pacientes com leucemia imunocomprometidos, com severa alteração na contagem de células sanguíneas, devido à severidade de doença ou ao transplante de medula óssea, as alterações orais e periodontais parecem estar relacionadas com infecções oportunistas por fungos e bactérias, ou mesmo devido às condições insatisfatórias de higiene bucal (BARRETT, 1984; AYERS, COLQUHOUN, 2000; DJURIC *et al.*, 2006; NASIM, SHETTY, HEGDE, 2007; SOGA *et al.*, 2008).

Muitos estudos têm relatado alta prevalência de sangramento gengival em pacientes com leucemia. Em estudo de Hou, Huang e Tsai (1997), sangramento gengival foi o sinal oral mais comum relatado por pacientes no momento do diagnóstico; fato também observado por estudo realizado por Stafford, em 1980. No entanto, Lynch & Ship (1967a) encontraram o sangramento gengival somente como a 5ª manifestação em frequência. Já, ao estudar pacientes durante o tratamento, em estudo subsequente, Lynch & Ship (1967b) relataram o sangramento gengival novamente como a manifestação oral mais comumente relatada, principalmente em pacientes com a forma aguda da doença. Apesar da diversidade de resultados, sangramento gengival vem sendo aceito como o principal achado em pacientes leucêmicos devido às alterações sanguíneas, principalmente trombocitopenia, que constituem quadro frequente e característico nesse grupo de indivíduos (BURKE, STARTZELL, 2008).

Alterações bucais em pacientes com leucemia têm sido relatadas por diversos autores. Entretanto, ao analisar-se a literatura disponível, verifica-se que esta consiste, em sua grande maioria, em estudos relatos de caso (PRESSANT, SAFDAR, CHERRICK, 1973; BRESSMAN *et al.*, 1982; GORDON, O'NEAL, WOODYARD, 1985; BARRETT, 1986; ANIL *et al.*, 1996; WECKX, HIDAL, MARCUCCI, 1990; PORTER, MATTHEWS, SCULLY, 1994; CHAPPLE, SAXBY, MURRAY, 1999; WU, FANTASIA, KAPLAN, 2002; DEAN, FERGUSON, MARVAN, 2003; HAYTAC *et al.*, 2003; VURAL *et al.*, 2004; OZKAN *et al.*, 2007; AU *et al.*,

2008; FATAHZADEH, KRAKOW, 2008), e/ou estudos retrospectivos (LOVE, 1936; SINROD, 1957; LYNCH & SHIP, 1967 a, b; STAFFORD *et al.*, 1980; HOU, HUANG, TSAI, 1997). Ainda, tais estudos relatam alterações dos tecidos bucais de um modo geral, freqüentemente por avaliações visuais da cavidade bucal dos pacientes, sem, no entanto, realizar avaliações clínicas periodontais. Somente dois estudos foram encontrados onde avaliações periodontais foram realizadas, ainda que de maneira indireta – não sendo o objetivo principal dos estudos (BERGMANN *et al.*, 1992; MEYER *et al.*, 2000).

Em um ensaio clínico randomizado, Bergmann *et al.* (1992) avaliaram condição periodontal em pacientes com leucemia mielóide aguda em diferentes tempos experimentais, com o objetivo de avaliar o efeito da remoção mecânica prévia de placa e cálculo no uso de agente de controle químico de placa. Foram avaliados: Índice de Placa Visível (IPV) e Sangramento a Sondagem (SS), em 12 dentes, em quatro sítios por dente. Avaliações quanto à inflamação gengival foram realizadas por meio de fotografias dos dentes anteriores, onde se aplicou posteriormente avaliação do Índice Gengival (IG). No *baseline*, IPV foi de 66%, IG médio de 1,8 e SS de 50-60%. Contudo, exames de profundidade de sondagem e perda de inserção, e treinamento e calibração dos examinadores não foram relatados nesse estudo.

Meyer *et al.*, em 2000, em um dos poucos estudos sobre condição periodontal em pacientes com leucemia, realizaram avaliações bucais, por meio de exames do índice CPO-D, IPV, Índice de Sangramento Gengival, perda óssea vertical por meio de radiografias, e avaliação de lesões orais por um patologista bucal. Três grupos de pacientes imunocomprometidos, dentre eles pacientes com leucemia aguda, e um grupo controle com pacientes sistemicamente saudáveis compuseram a amostra. Dados dos exames clínicos indicaram maior prevalência de lesões bucais nos pacientes leucêmicos. Entretanto, apesar das altas taxas de acúmulo de placa (82%) e sangramento gengival (69%), estes valores não foram estatisticamente diferentes dos encontrados nos pacientes controles. E ainda, ao verificar-se correlação desses parâmetros periodontais com os hematológicos, não foi encontrada associação estatisticamente significativa. Contudo, não foi relatado treinamento entre os examinadores, bem como informações quanto ao número de dentes e sítios avaliados neste estudo.

3 PROPOSIÇÃO

3.1 Objetivo Geral

O objetivo geral do presente trabalho foi descrever a condição periodontal de pacientes com leucemia atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria, RS.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Avaliar a prevalência de aumento de volume gengival, e de sangramento gengival e periodontal em pacientes com leucemia;

3.2.2 Verificar a correlação de parâmetros periodontais e hematológicos em pacientes com leucemia;

3.2.3 Comparar a condição periodontal em pacientes de acordo com o tipo de leucemia, e pelos quartis de contagens de células sanguíneas.

4 ARTIGO

Condição periodontal e sua correlação com parâmetros hematológicos em pacientes com Leucemia

Condição periodontal e Leucemia

Palavras-chaves: Leucemia, Índices periodontais, Testes hematológicos

Patrícia Daniela Melchiors Angst¹, Danilo Antônio Milbradt Dutra², Carlos Heitor Cunha Moreira³, Karla Zanini Kantorski³

1 Aluna de mestrado, Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas da Universidade Federal de Santa Maria em associação com o Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil;

2 Aluno de graduação, Curso de Odontologia, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil;

3 Professor(a) Adjunto, Disciplina de Periodontia, Departamento de Estomatologia, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil.

Autor correspondente:

Patrícia Daniela Melchiors Angst

Rua Marechal Floriano 1184, 97015-372, Santa Maria/RS, Brasil.

Fone - Fax: +55.55.3220.9269

Email: pati_dani@hotmail.com

Resumo

Objetivos: Este estudo transversal avaliou a condição periodontal, e sua correlação com parâmetros hematológicos, em pacientes com diferentes tipos de Leucemia.

Materiais e Métodos: Pacientes com leucemia, em qualquer fase do tratamento, e idade mínima de 14 anos foram elegíveis. Pacientes edêntulos, com aparelho ortodôntico, com necessidade de profilaxia antimicrobiana, usuários de medicamentos associados com aumento de volume gengival, e com distúrbios psicomotores foram excluídos. Dois examinadores treinados e calibrados avaliaram: índices de Seymour (IS), de Placa, e Gengival (IG), Profundidade de sondagem, Sangramento a sondagem, e Nível de inserção clínica (NIC), e aplicaram entrevista estruturada. Dados médicos foram obtidos do prontuário médico, e dados hematológicos foram coletados do hemograma realizado no mesmo dia dos exames periodontais.

Resultados: Foram avaliados 68 pacientes (idade média=43,4). Parâmetros periodontais inflamatórios estavam em concordância com acúmulo de placa; e não foram influenciados pelo tipo de leucemia. Entretanto, NIC foi estatisticamente menor na leucemia linfóide aguda. Alteração bucal ao momento do diagnóstico foi relatada por 45% dos pacientes. Correlação entre parâmetros periodontais e hematológicos não foi observada. Correlação entre IG e IS foi estatisticamente significativa ($r_s=0,47$; $p=0,00$).

Conclusões: Condição periodontal foi em geral semelhante nos diferentes tipos de leucemia, e não associada com parâmetros hematológicos.

Relevância clínica

Razões científicas do estudo: Limitado número de estudos buscaram avaliar condição periodontal, e sua correlação com parâmetros hematológicos, em pacientes com diferentes tipos de Leucemia.

Principais achados: Parâmetros periodontais inflamatórios estavam de acordo com o acúmulo de placa, e não foram influenciados pelo tipo de leucemia. Correlação entre parâmetros periodontais e hematológicos não foi observada; observou-se correlação entre aumento de volume gengival e índice gengival.

Implicações práticas: Condição periodontal em pacientes com diferentes tipos de leucemia parece estar em concordância com o acúmulo de placa, não sendo influenciada pelo estado sistêmico dos indivíduos.

Introdução

Leucemia é uma neoplasia maligna de origem sanguínea com etiologia desconhecida, caracterizada pela proliferação desordenada das células hematopoiéticas na medula óssea, que passam a dar origem a células imaturas ou indiferenciadas, denominadas Blastos. A população crescente de blastos leva a supressão física ou por outros fatores ainda não conhecidos das células normais. Com o decorrer do processo, os blastos atingem a corrente sanguínea e podem infiltrar órgãos e tecidos (APPELBAUM, 2005; KEATING, KANTARJIAN, 2005; BURKE, STARTZELL, 2008).

A ocupação dos blastos traz como consequência alterações quantitativas e/ou qualitativas das contagens de células do sangue, caracterizando quadros de leucopenia, trombocitopenia e anemia. Essas alterações levam ao aparecimento dos sinais e sintomas de fraqueza, sonolência, cansaço, anemia, palidez, hemorragias, petéquias, equimoses, entre outros. Por meio desses sinais e sintomas ocorre a suspeita de leucemia e o diagnóstico é realizado (INCA, 2011; LYNCH, SHIP, 1967a,b; APPELBAUM, 2005; KEATING, KANTARJIAN, 2005; BURKE, STARZELL, 2008).

Leucemia pode ser classificada, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a *French-American-British* (FAB), quanto à linhagem celular envolvida em mielóide ou linfóide; e quanto à progressão, em aguda (início súbito e rápida progressão); ou crônica (curso mais indolente). Cada tipo de leucemia apresenta comportamento diferenciado e características próprias: diferem quanto à idade de predileção, sinais e sintomas mais freqüentes, tratamentos empregados e prognósticos (JAFFE *et al.*, 2001; WU, FANTASIA, KAPLAN, 2002; BYRD, STILGENBAUER, FLINN, 2004; O`BRIEN, TEFFERI, VALENT, 2004; PUI *et al.*, 2004; STONE, O`DONNELL, SEKERES, 2004; BURKE, STARTZELL, 2008).

Alterações orais podem ocorrer em pacientes com leucemia, configurando-se, muitas vezes, nos primeiros sinais e sintomas da doença (LOVE, 1936; SINROD, 1957; STAFFORD *et al.*, 1980; BRESSMAN *et al.*, 1982; BARRETT, 1984; AYERS, COLQUHOUN, 2000; DEAN, FERGUSON, MARVAN, 2003; HAYTAC *et al.*, 2003; FATAHZADEH, KRAKOW, 2008). Lynch & Ship (1967a) relataram linfadenopatia, aumento de volume gengival, petéquias, ulcerações e sangramento gengival como

as alterações mais comuns no momento do diagnóstico. Em estudo semelhante, Hou, Huang, e Tsai (1997) encontraram linfadenopatia, dor de garganta, e sangramento gengival entre os sinais e sintomas mais frequentes. Durante o tratamento das leucemias, Lynch & Ship (1967b) observaram petéquias, sangramento e úlceras como os sinais mais prevalentes. Todavia, os estudos supracitados (LYNCH, SHIP, 1967a,b; HOU, HUANG, TSAI, 1997) e outros presentes na literatura (LOVE, 1936; STAFFORD *et al.*, 1980; SINROD, 1957) são estudos retrospectivos com informações obtidas por meio do prontuário médico dos pacientes, verificados por inspeções visuais da cavidade bucal, além de representarem dados coletados por outros profissionais da saúde.

A Academia Americana de Periodontia (AAP), em 1999 (ARMITAGE, 1999), propôs uma nova classificação para as doenças periodontais incluindo, pela primeira vez, uma categoria de doenças gengivais. Dentre as doenças gengivais associadas à placa, foi criada a subcategoria de gengivite modificada por condições sistêmicas, como a leucemia. Todavia, não existem evidências científicas que corroborem que a condição sistêmica de pacientes com leucemia possa influenciar na condição periodontal. Pouco se conhece da condição periodontal desses pacientes. Apenas dois estudos na literatura (BERGMANN *et al.*, 1992; MEYER *et al.*, 2000) relataram parâmetros periodontais, contudo, contemplando apenas pacientes com a forma aguda de leucemia. Adicionalmente, somente um estudo avaliou a associação entre parâmetros hematológicos e periodontais (MEYER *et al.*, 2000).

Neste contexto, o objetivo da presente pesquisa foi descrever a condição periodontal em pacientes com leucemia, e buscar suas correlações com parâmetros hematológicos.

Materiais e Métodos

Delineamento e amostra do estudo

O presente estudo apresentou delineamento transversal. A amostra foi constituída por um censo, realizado em um período de 10 meses (Dezembro de 2009 a Setembro de 2010), tendo como população alvo pacientes com diagnóstico de leucemia da cidade de Santa Maria e região, encaminhados para atendimento no setor de Hemato-Oncologia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) - um dos três centros de referência para tratamento de leucemias no estado do Rio Grande do Sul, Brasil.

Pacientes com diagnóstico de leucemia (leucemia mielóide aguda, leucemia mielóide crônica, leucemia linfóide aguda ou leucemia linfóide crônica), em qualquer fase do tratamento, de ambos os sexos, e com idade mínima de 14 anos foram elegíveis para o estudo. Pacientes edêntulos; portadores de aparelho ortodôntico; que faziam uso de medicamentos associados a aumento de volume gengival (nifedipina, ciclosporina e fenitoína); que necessitassem de profilaxia antimicrobiana para realização dos exames orais; e pacientes com distúrbios psicomotores não foram avaliados e, portanto, não fizeram parte da amostra.

Os pacientes elegíveis foram informados quanto aos propósitos das avaliações, e em seguida convidados a participar do estudo. Concordando, assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Aqueles que não concordaram em participar foram contabilizados na Taxa de Não-Resposta. O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria.

Calibragem dos examinadores

Os parâmetros clínicos foram avaliados por dois examinadores (PDMA e DAMD), os quais passaram por um período de treinamento para a aplicação da entrevista e para as avaliações do Aumento de Volume Gengival, Índice de Placa, Índice Gengival, e Sangramento a Sondagem. Os examinadores realizaram

calibragem para a avaliação da Profundidade de Sondagem e do Nível de Inserção Clínica.

Calibragem intra e inter-examinador foi realizada, em 10 pacientes, por meio de exames duplicados, com intervalo de uma semana. Um examinador não participou do exame do outro, e ambos os examinadores não tiveram acesso aos exames prévios. Sonda periodontal milimetrada (PC15 Color UNC, Trinity, Jaraguá - São Paulo, SP, BR) foi utilizada para todos os exames. As medidas de reprodutibilidade também foram realizadas durante o estudo. A análise estatística dos resultados da calibragem foi executada por meio de teste *Kappa* ponderado \pm 1mm (LANDIS, KOCH, 1977).

Os valores de *Kappa* ponderado \pm 1mm intra-examinador prévios ao estudo foram 0,96 (PS) e 0,86 (NIC) para o examinador 1, e 0,93 (PS) e 0,79 (NIC) para o examinador 2. O valor inter-examinadores foi de 0,92 (PS) e 0,75 (NIC). Durante o estudo, os valores de *Kappa* ponderado intra-examinador foram 0,97 (PS) e 0,96 (NIC) para o examinador 1; e 0,91(PS) e 0,87 (NIC) para o examinador 2; e o valor inter-examinadores foi de 0,93 (PS) e 0,84 (NIC).

Coleta de dados

Dados demográficos: Uma entrevista estruturada foi realizada para coletar dados referentes ao histórico odontológico, hábito de tabagismo, auto-relato de diabetes e de alterações bucais ao momento do diagnóstico, e condição socioeconômica. Condição socioeconômica foi avaliada em relação à renda da família e nível educacional.

Dados clínicos periodontais: Exame clínico periodontal foi realizado por dois examinadores treinados e calibrados sendo analisado: Aumento do Volume Gengival (Índice de Seymour) (SEYMOUR, SMITH, TURNBULL, 1985), Índice de Placa (IPI) (SILNESS, LÖE, 1964), Índice Gengival (IG) (LÖE, 1967), Profundidade de Sondagem (PS), Sangramento a Sondagem (SS) e Nível de Inserção Clínica (NIC). Os parâmetros periodontais IPI, IG, PS, SS e NIC foram avaliados em seis sítios de cada dente (mésio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, mésio-lingual, lingual e disto-lingual), excluindo-se os 3º molares. Os exames foram realizados no consultório odontológico do HUSM utilizando-se sonda periodontal milimetrada

(PC15 Color UNC, Trinity, Jaraguá - São Paulo, SP, BR) e espelho plano nº 5. Em pacientes internados em isolamento, exame clínico periodontal foi realizado no leito por protocolo parcial de Ramfjord – 16, 21, 24, 36, 41 e 44 (RAMFJORD, 1959), em seis sítios por dente.

Profundidade de sondagem foi considerada a distância entre a margem gengival e a porção mais apical sondável da bolsa/sulco. O Nível de Inserção Clínica foi considerado como a distância da junção amelo-cementária até a porção mais apical sondável da bolsa/sulco. Ambos os exames (PS e NIC) foram medidos em milímetros e arredondados para o milímetro inteiro mais próximo. O Sangramento à sondagem foi registrado concomitantemente com a mensuração da PS, de forma dicotômica, em ausente ou presente.

Avaliação e classificação do Aumento de Volume Gengival foi efetuada por meio de inspeção visual (Índice de Seymour). Papilas vestibulares e linguais dos seis dentes anteriores, superiores e inferiores, receberam escores nos sentidos vestibulo-lingual (0, 1 ou 2) e méσιο-distal (0, 1, 2 ou 3). Cada papila recebeu como escore total a soma das avaliações nos sentidos vestibulo-lingual e méσιο-distal. O Índice de Seymour para o paciente foi a soma dos escores obtidos em cada papila. Vinte papilas foram avaliadas. Assim, o escore máximo atingido pelo paciente seria de 100. Aumento de volume gengival considerado clinicamente significativo foi aquele no qual o indivíduo apresentou escore total ≥ 30 (SEYMOUR, SMITH, TURNBULL, 1985).

Dados hematológicos: Posteriormente, dados médicos (tipo de leucemia, fase e tempo em tratamento) foram obtidos a partir do prontuário dos pacientes, e dados hematológicos foram coletados por meio do exame sanguíneo (hemograma) realizado no mesmo dia da realização do exame clínico periodontal. Dessa forma, os examinadores estavam cegos para as contagens de células sanguíneas dos pacientes. O hemograma de todos os pacientes foi processado pelo laboratório de análises clínicas do HUSM.

Análise Estatística

Para análise descritiva dos dados, médias e desvios-padrões, valores mínimos e máximos, e/ou prevalência das variáveis na amostra foram calculadas.

Aumento de volume gengival foi avaliado pela soma dos escores do Índice de Seymour, ajustado para o número de papilas em cada indivíduo, e expresso pela média na amostra. Acúmulo de placa e sangramento gengival foram avaliados, respectivamente, pelos escores médios do IPL e IG. Sangramento a sondagem foi avaliado pelo percentual médio de sítios apresentando SS. Contagem de plaquetas foi estratificada em menor ou igual a $160.000/\text{mm}^3$ e maior que $160.000/\text{mm}^3$. Contagem de leucócitos foi estratificada em menor ou igual a $4.000/\text{mm}^3$ e maior que $4.000/\text{mm}^3$. Ambas as estratificações (contagem de plaquetas e de leucócitos) foram realizadas tendo por base a literatura médica, uma vez que estes valores de referência representam os limites inferiores das respectivas contagens dentro dos parâmetros de normalidade em um hemograma (APPELBAUM, 2005; KEATING, KANTARJIAN, 2005).

Renda familiar e nível educacional foram categorizados segundo descrito por Piovesan *et al.* (2010). Prevalência de alterações orais ao momento do diagnóstico foi calculada a partir do auto-relato dos pacientes. Fumo foi analisado segundo descrito por Susin *et al.* (2004), sendo considerado fumante pacientes que relataram fumar 10 maços/ano ou mais. Diabetes foi avaliada por meio do auto-relato do paciente durante entrevista e/ou pela análise do prontuário médico. Tempo em tratamento foi considerado em meses, pelo tempo decorrido depois de firmado o diagnóstico de leucemia. Programa de computador (SPSS, 13) foi usado para as análises, utilizando-se nível de significância de 5%.

Após análise de aderência a curva normal por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov, o teste paramétrico de Análise de Variância um fator foi realizado para comparações entre médias de idade, e de parâmetros periodontais (IPI, IG, PS, SS, NIC). Teste post-hoc Tukey foi realizado quando necessário. Para comparações entre tempo em tratamento, Índice de Seymour, contagem de plaquetas e contagem de leucócitos foi realizado teste não paramétrico Kruskal-Wallis, e quando necessário teste post-hoc Mann-Whitney.

Correlações entre contagem de plaquetas estratificada e escore médio de IG, e entre contagem de plaquetas estratificada e percentual relativo de SS foram avaliadas pelo Coeficiente de correlação de Pearson. O mesmo foi utilizado para avaliar as correlações entre contagem de leucócitos estratificada e escore médio de IG, e entre contagem de leucócitos estratificada e percentual relativo de SS. Coeficiente de correlação de Spearman foi aplicado para avaliar as correlações

entre Índice de Seymour e escores médios do IG; entre Índice de Seymour e contagem de leucócitos estratificada; e da mesma forma, para avaliação de correlação nos quartis 25% e 75%, entre contagem de plaquetas e IG, contagem de plaquetas e SS, contagem de leucócitos e IG, e contagem de leucócitos e Índice de Seymour.

Resultados

Durante o período de estudo, 100 pacientes estavam em tratamento no HUSM. Destes, 20 foram excluídos (19 edêntulos, 1 portador de aparelho ortodôntico); e 11 pacientes não foram encontrados. Um paciente foi contabilizado como Taxa de Não-Resposta. Assim, sessenta e oito pacientes, dentre esses 48 homens, fizeram parte da amostra. Na Tabela 1 estão relatadas as características sócio-demográficas e clínicas da amostra.

Quanto às alterações bucais ao momento do diagnóstico, 45% dos pacientes relataram alguma alteração, sendo o sangramento gengival a mais prevalente. Todavia, por meio da inspeção do Índice de Seymour, somente 6 pacientes apresentaram aumento de volume gengival clinicamente significativo.

Tabela 2 mostra as características demográficas e clínicas dos pacientes de acordo com o tipo de leucemia.

Análise dos parâmetros demográficos e periodontais dos pacientes após estratificação pelos quartil 25% e 75% para contagem de plaquetas e de leucócitos, estão apresentados na Tabela 3.

Nenhuma correlação estatisticamente significativa foi observada entre IG e contagem de plaquetas estratificada ($p > 0,05$), e entre IG e contagem de leucócitos estratificada ($p > 0,05$), tanto quando foi utilizada a amostra total com 68 pacientes, como quando a amostra foi estratificada de acordo com os tipos de leucemia. O mesmo ocorreu quando foram testadas as correlações entre SS e contagem de plaquetas estratificada ($p > 0,05$), e entre SS e contagem de leucócitos estratificada ($p > 0,05$).

Em contrapartida, correlação estatisticamente significativa foi observada entre IG e Índice de Seymour ($p = 0,00$), sendo considerada moderada ($r_s = 0,47$). Quando a correlação entre IG e Índice de Seymour foi testada nos subgrupos dos diferentes tipos de leucemia, LMA apresentou forte correlação ($r_s = 0,79$), e LMC mostrou correlação moderada ($r_s = 0,46$), sendo ambas significativas ($p = 0,00$ e $p = 0,02$, respectivamente). Contudo, nenhuma correlação significativa foi verificada para LLA e LLC ($p > 0,05$).

Coefficiente de Spearman não foi estatisticamente significativo para qualquer correlação entre Índice de Seymour e contagem de leucócitos estratificada,

tanto na amostra total ($p > 0,05$) quanto dividida pelos diferentes tipos de leucemia ($p > 0,05$ para todas as correlações).

Quando a amostra foi estratificada pelos quartis 25% e 75% para contagem de plaquetas, nenhuma correlação significativa foi verificada entre esta variável e IG ou SS ($p > 0,05$ para todas as correlações). Da mesma forma, nenhuma correlação foi observada entre os quartis da contagem de leucócitos e IG ($p > 0,05$) ou em relação ao índice de Seymour ($p > 0,05$).

Discussão

Condição periodontal semelhante foi observada entre indivíduos com diferentes tipos de leucemia na presente pesquisa. A exceção, o nível de inserção clínica foi significativamente menor nos pacientes com leucemia linfóide aguda. Parâmetros periodontais e hematológicos não apresentaram correlação significativa. Todavia, correlação entre inflamação gengival e aumento de volume gengival foi observada.

Leucemia tem sido associada a manifestações bucais, tais como aumento de volume gengival, sangramento gengival, úlceras, palidez das mucosas, entre outros; as quais podem atuar como sinais diagnósticos (LOVE, 1936; LYNCH, SHIP, 1967a,b; STAFFORD *et al.*, 1980; ANIL *et al.*, 1996; AYERS, COLQUHOUN, 2000; DEAN, FERGUSON, MARVAN, 2003; FATAHZADEH, KRAKOW, 2008). No presente estudo, auto-relato de alterações bucais no momento do diagnóstico foi observado em quase metade da amostra. Entretanto, pelo princípio de que dados retrospectivos podem estar mais sujeitos a vieses, principalmente vieses de memória, a confiabilidade dessa informação em mostrar que pacientes com leucemia estão sujeitos ao aparecimento de alterações bucais devido ao quadro produzido pela doença é questionável. Tais alterações, de outra forma, poderiam ser consequência de uma condição bucal pré-existente.

A despeito de a literatura relatar que manifestações orais são mais prevalentes nos estágios iniciais e nas formas agudas da doença, essas alterações são passíveis de serem encontradas nos pacientes independentemente do tipo de leucemia e fase do tratamento (LOVE, 1936; SINROD, 1957; LYNCH, SHIP, 1967 a,b; STAFFORD *et al.*, 1980; BARRETT, 1984; PORTER, MATTHEWS, SCULLY, 1994; HOU, HUANG, TSAI, 1997; VURAL *et al.*, 2004, AU *et al.*, 2008). Essa característica, portanto, justifica os critérios de inclusão aplicados no presente estudo. Conseqüentemente, foi possível alcançar uma amostra com número adequado de indivíduos, pois apesar do crescente número de casos por ano, leucemia ainda é considerada uma doença pouco freqüente no Brasil, e também em âmbito mundial (estima-se 257 mil novos casos por ano) (INCA, 2011). Todavia, apenas 6 pacientes com leucemia do tipo LLC foram avaliados. Esse número

reduzido de pacientes pode limitar a interpretação dos dados, especialmente quando a estratificação pelo tipo de leucemia foi aplicada.

No estudo, em acordo com a literatura, às formas agudas e mielóide foram as mais prevalentes (Instituto Nacional do Câncer). Uma vez que idade média deve ser interpretada de acordo com o tipo de leucemia, visto a predileção por faixas etárias, somente LLA não apresentou concordância com a literatura, que a associa à infância (90% dos casos) (PUI *et al.*, 2004; INCA, 2011). Esse fato é justificado pelos critérios de elegibilidade aplicados no presente estudo (inclusão de indivíduos com idade igual ou maior que 14 anos). Ainda, leucemia é relatada ser mais freqüente no sexo masculino (HOU, HUANG, TSAI, 1997; BURKE, STARTZELL, 2008; INCA 2011), como também pode ser observado na presente amostra.

Embora as alterações nas contagens de células sanguíneas nas leucemias ainda não tenham seus mecanismos totalmente elucidados, é relatada maior susceptibilidade a sangramento e infecções, ou alterações da resposta frente a esses dois eventos, nos pacientes leucêmicos (APPELBAUM, 2005; KEATING, KANTARJIAN, 2005; BURKE, STARTZELL, 2008). Em relação à condição periodontal, os resultados do presente estudo indicaram que esse grupo de indivíduos não pareceu ser afetado por sua condição sistêmica, analisada pelos parâmetros hematológicos. Acúmulo médio de placa (IPI= 1,28) foi compatível com a condição gengival, mostrada por meio do escore médio do IG (0,74), que evidenciou leve inflamação associada à margem gengival. Os escores médios de placa também foram de acordo com os parâmetros inflamatórios subgengivais (SS e PS) encontrados. Estratificando-se a amostra de acordo com os tipos de leucemia, e quanto aos quartis 25% e 75% de contagem de plaquetas e de leucócitos, da mesma forma, houve consenso entre a presença de placa e a condição inflamatória supra e subgengival.

Pela avaliação do nível de inserção clínica, a corrente amostra apresentou perda de inserção moderada (média de 2,31). Esse achado pode ser explicado em função da baixa condição socioeconômica e faixa etária dos indivíduos avaliados. Em estudo de Susin *et al.* (2004), os autores relataram idade e condição socioeconômica como possíveis indicadores de risco para perda de inserção. Pouco mais de 1/3 dos indivíduos da presente amostra apresentou renda familiar de 1 salário mínimo, e aproximadamente 60% relatou nível educacional correspondendo ao ensino fundamental (8 anos de estudo) ou menos, o que somados poderia os

caracterizar como apresentando baixa condição socioeconômica. Adicionalmente, ao analisarem-se os níveis de inserção clínica após divisão da amostra pelos tipos da doença, verificaram-se os maiores valores entre os tipos que apresentaram maiores médias de idade, sendo estatisticamente diferentes daquele com menor média de idade (LLA). A divisão pelo quartil superior e inferior dos parâmetros hematológicos não mostrou diferença significativa para o NIC e demais parâmetros periodontais, o que reforça a hipótese de que parâmetros hematológicos não exerceram influência na condição periodontal. Somente PS foi estatisticamente diferente nos quartis da contagem de plaquetas, podendo estar associada aos maiores valores do Índice de Seymour encontrados.

Poucos estudos até o momento se propuseram avaliar a condição periodontal dos pacientes com leucemia. Meyer *et al.* (2000) avaliaram pacientes com leucemia aguda, em estudo com grupo controle de pacientes sistemicamente saudáveis. Os resultados mostraram 82% e 69% de acúmulo de placa e sangramento gengival, respectivamente; entretanto, não sendo estatisticamente diferentes dos valores apresentados pelo grupo controle. Bergmann *et al.* (1992), em estudo sobre o controle químico de placa em pacientes com LMA, encontraram valores de IPV de 66%, IG realizado em fotografias de 1,8, e SS em 50-60% dos sítios. No presente estudo, resultados contrários foram encontrados (IPI=1,28; IG=0,74; SS=33%). Diferenças metodológicas entre a corrente pesquisa e os estudos supracitados (BERGMANN *et al.*, 1992; MEYER *et al.*, 2000) podem, em parte, ter influenciado para que os resultados fossem divergentes. Nesses estudos parâmetros periodontais foram avaliados por índices diferentes dos utilizados na presente pesquisa (IPI, IG, SS concomitantemente com PS), não sendo relatados treinamento e calibragem dos examinadores, presença de pacientes fumantes (o que pode subestimar a inflamação gengival), além do fato de terem envolvido um grupo específico de pacientes (somente forma aguda de leucemia). Diante dessas e outras características, comparações diretas entre os resultados devem ser realizadas com cautela.

Com respeito aos parâmetros hematológicos, contagem de plaquetas apresentou média (191,9) dentro das condições de normalidade em um hemograma (APPELBAUM, 2005; KEATING, KANTARJIAN, 2005); entretanto, com a possível presença de valores *outliers*. Esses valores aberrantes podem ser os responsáveis pela elevação da média, principalmente quando se observa o alto desvio-padrão

($\pm 189,8$). Comportamento semelhante foi observado para a contagem de leucócitos ($19142,7 \pm 40655,9$). Essa diversidade de valores pode ser justificada pela inclusão de pacientes em qualquer fase do tratamento. Na presente amostra, desde pacientes com diagnóstico de leucemia recentemente firmados; pacientes em alta hospitalar, curados ou estáveis; e até mesmo pacientes que nunca receberam tratamento ativo, somente paliativo (pacientes com formas crônicas assintomáticas) foram avaliados. Ou seja, pacientes com contagens reduzidas, normais, e exacerbadas, respectivamente, estiveram presentes.

A literatura sugere que a linhagem mielóide acarreta alterações em seis tipos de células sanguíneas, uma delas especificamente plaquetas. Já a linhagem linfóide leva a alterações específicas na proliferação de linfócitos e/ou células NK. Porém, como os mecanismos da leucemia não estão totalmente esclarecidos, teoriza-se que independentemente da linhagem, possa ocorrer supressão de uma ou outra linhagem por substituição física ou por outros fatores ainda não conhecidos. (BYRD, STILGENBAUER, FLINN, 2004; O`BRIEN, TEFFERI, VALENT, 2004; PUI *et al.*, 2004; STONE, O'DONNELL, SEKERES, 2004; APPELBAUM, 2005; KEATING, KANTARJIAN, 2005; BURKE, STARTZELL, 2008). Neste contexto, pela influencia em ambas as linhagens celulares, a ausência de diferença para as contagens de plaquetas e leucócitos entre os tipos mielóides e linfóides na presente pesquisa pode ser entendida.

Não obstante, os parâmetros hematológicos mostraram contagens estatisticamente menores nas formas agudas quando comparadas às crônicas, o que sugere a forma de progressão da doença como o fator a influenciar os parâmetros hematológicos. Esse resultado é suportado pelo conhecimento de que as leucemias agudas exigem tratamento mais agressivo e rápido, uma vez que levam ao rápido declínio das células normais e somente produzem blastos incapazes de realizar suas funções; ao contrário das formas crônicas, que por apresentarem progressão mais lenta, possibilitam a presença de blastos que preservam algumas funções inalteradas, ou com aumento no tempo de vida, e estas podem permanecer assintomáticas (APPELBAUM, 2005; KEATING, KANTARJIAN, 2005).

Pela plausibilidade biológica de que trombocitopenia estaria associada a sangramento gengival (LYNCH, SHIP, 1967a,b; STAFFORD *et al.*, 1980; HOU, HUANG, TSAI, 1997; CHAPPLE, SAXBY, MURRAY, 1999; MEYER *et al.*, 2000;

DEAN, FERGUSON, MARVAN, 2003; FATAHZADEH, KRAKOW, 2008), correlação entre contagem de plaquetas e parâmetros inflamatórios periodontais foi investigada no corrente estudo. Contudo, tais correlações não foram confirmadas. Resultado semelhante foi relatado por Meyer *et al.* (2000), onde mesmo tendo encontrado alta prevalência de sangramento gengival, este não esteve associado significativamente à contagem reduzida de plaquetas na amostra. Em oposição, Hou, Huang, Tsai (1997), apesar de não terem testado estatisticamente tais correlações, relataram associação entre auto-relato de sangramento gengival e contagens reduzidas de plaquetas. Os estudos supracitados sugerem, contudo, a necessidade de contagens mais reduzidas do que as observadas na presente amostra para que ocorra maior frequência de sangramento. Neste sentido, o presente estudo também investigou correlação entre IG e SS com o quartil 25% da contagem de plaquetas, e da mesma forma não encontrou resultados significativos. Esse achado sugere que outros fatores além da trombocitopenia podem ser responsáveis pelos episódios de sangramento (BERGMANN *et al.*, 1992; HOU, HUANG, TSAI, 1997; MEYER *et al.*, 2000). Do ponto de vista periodontal, pode-se comentar que avaliações de IG e SS possam não representar parâmetros adequados para avaliação da ocorrência de sangramento em quadros de trombocitopenia, uma vez que vasos de pequeno calibre, em sua maioria, estão presentes na gengiva marginal e inserida.

Leucopenia, por sua vez, biologicamente estaria associada com menor defesa local frente ao acúmulo de placa, e, portanto, aparecimento de inflamação gengival, com conseqüente inflamação periodontal (HOU, HUANG, TSAI, 1997; MEYER *et al.*, 2000). Assim, correlação entre contagem de leucócitos e parâmetros periodontais foi investigada. Contudo, nenhuma associação desse parâmetro com os parâmetros inflamatórios (IG e SS) foi observada, mesmo quando testadas em relação ao quartil 25% e 75%. Todavia, frente ao conhecimento gerado pelos estudos da relação entre doença periodontal e doenças sistêmicas, como diabetes *mellitus*, pode-se acreditar que outras alterações hematológicas são necessárias para que ocorra a debilitação do tecido gengival frente ao desafio do biofilme dentário, como alterações em proteínas séricas e outros fatores pró-inflamatórios (CHRISTGAU *et al.*, 1998; DARRÉ *et al.*, 2008).

Pelas limitações inerentes ao delineamento transversal, deve-se enfatizar que no presente estudo os parâmetros contagem de plaquetas e de leucócitos foram considerados isoladamente. Assim, somente sugere-se que alterações sistêmicas

em pacientes com leucemia não estão associadas com os parâmetros periodontais. Se outros fatores parecem estar envolvidos, contudo, a presente pesquisa não tem poder para descrevê-los. Reconhece-se que outros delineamentos, tais como estudos coorte e caso-controle, poderiam responder as questões aqui abordadas com mais confiabilidade, visto serem capazes de apontar causalidade. Todavia, pelo fato do presente estudo ter sido realizado em uma amostra de conveniência, estabelecer casos e, principalmente, controles, se tornaria uma tarefa bastante complexa.

Aumento de volume gengival foi verificado na amostra por meio do Índice de Seymour. Maiores valores médios foram encontrados no grupo de pacientes com LMA, e no quartil 25% para contagem de plaquetas, e 75% para contagem de leucócitos. Diferença estatisticamente significativa, contudo, não foi observada. Pensando-se na associação entre infiltrado leucêmico e aumento de volume gengival, os resultados aqui presentes vão de encontro a essa relação. Especialmente quando observado ausência de correlação entre o quartil 75% e o Índice de Seymour. Corroborando esses achados, Abdullah *et al.* (2002) realizaram citologia aspirativa com agulha fina em 72 pacientes com leucemia aguda. Vinte e um casos mostraram presença de infiltrado leucêmico no tecido gengival, e desses somente 16 apresentavam aumento de volume clinicamente. Na presente pesquisa, associação entre Índice Gengival e aumento de volume gengival foi estatisticamente significativa (amostra geral, LMA e LMC). Esse resultado sugere que o aumento de volume gengival observado foi decorrente da inflamação gengival, que está em concordância com o acúmulo de placa.

A presente pesquisa incluiu pacientes em estados debilitados (n=13), os quais foram avaliados por protocolo parcial de Ramfjord. Alguma crítica a esse protocolo é conhecida, como produzir estimativas distorcidas de prevalência, especialmente nas formas mais severas de doença. Contudo, este protocolo é pouco sujeito a vieses para avaliação de PS e NIC, especialmente em formas leves de periodontite, além de permitir avaliação de dentes nos quatro quadrantes (KINGMAN, ALBANDAR, 2002, SUSIN, KINGMAN, ALBANDAR, 2005).

Dentro das limitações do presente estudo, parâmetros periodontais (IPI, IG, PS e SS) não foram influenciados pelo tipo de leucemia. Somente perda de inserção foi diferente para LLA em relação aos demais tipos. Influência de indicadores de risco, tais como idade e condição socioeconômica, é sugerida. Tais observações são

reforçadas pela ausência de correlação entre parâmetros periodontais e hematológicos. Por outro lado, correlação entre inflamação gengival e aumento de volume gengival foi verificada.

Referências

- ABDULLAH, B.H. *et al.* Gingival fine needle aspiration cytology in acute leukemia. **J Oral Pathol Med.**, v. 31, p. 55-58, 2002.
- ANIL, S. *et al.* Gingival enlargement as a diagnostic indicator in leukaemia. Case Report. **Aust Dent J.**, v. 41, n. 4, p. 235-237, 1996.
- APPELBAUM, F.R. Leucemias Agudas. In Goldman, L.; Ausiello, D. **Cecil Tratado de Medicina Interna**. 22. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005, p.1344-1350.
- ARMITAGE, G. C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. **Ann Periodontol.**, v.4, n. 1, p. 1-6, 1999.
- AU, W.Y. *et al.* Isolated gingival relapse of acute lymphoblastic leukemia after transplantation. **J Oral Pathol Med.**, v. 37, n. 4, p. 249-251, Apr, 2008.
- AYERS, K.M.S; COLQUHOUN, A.N.K. Leukaemia in children. Part I: Orofacial complications and side-effects of treatment. **N Z Dent J.**, v. 96, p. 60-65, 2000.
- BARRETT, A.P. Gingival lesions in leukemia. A classification. **J Periodontol.**, v. 55, n. 10, p. 585-588, Oct 1984.
- BERGMANN, O.J. *et al.* Gingival status during chemical plaque control with or without prior mechanical plaque removal in patients with acute myeloid leukaemia. **J Clin Periodontol.**, v. 19, p. 169-173, 1992.
- BRESSMAN, E. *et al.* Acute myeloblastic leukemia with oral manifestations. **Oral Surg.**, v. 54, n. 4, p. 401-403, Oct 1982.
- BYRD, J.C.; STILGENBAUER, S.; FLINN, I.W. Chronic lymphocytic leukemia. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program.**, p. 63-83, 2004.
- BURKE, V.P.; STARTZELL, J.M. The Leukemias. **Oral Maxillofacial Surg Clin N Am.**, v. 20, p. 597-608, 2008.
- CHAPPLE, I.L.C.; SAXBY, M.S.; MURRAY, J.A. Gingival hemorrhage, myelodysplastic syndrome, and acute myeloid leukemia. A case report. **J Periodontol.**, v. 70, n. 10, p. 1247-1253, Oct 1999.
- CHRISTGAU, M. *et al.* Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunologic results. **J Clin Periodontol.**, v. 25, p. 112-24, 1998.
- DARRÉ, L. *et al.* Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. **Diabetes & Metabolism.**, v. 34, p. 497-506, 2008.

DEAN, A.K.; FERGUSON, J.W.; MARVAN, E.S. Acute leukaemia presenting as oral ulceration to a dental emergency service. **Aust Dent J.**, v. 48, n. 3, p. 195-197, 2003.

FATAHZADEH, M.; KRAKOW, A.M. Manifestation of acute monocytic leukemia in the oral cavity: a case report. **Spec Care Dentist.**, v. 28, n. 5, p. 190-194, Sep-Oct 2008.

HAYTAC, M.C. *et al.* Severe alveolar bone loss and gingival hyperplasia as initial manifestation of Burkitt cell type acute lymphoblastic leukemia. **J Periodontol.**, v. 74, n. 4, p. 547-551, Apr 2003.

HOU, G.L.; HUANG, J.S.; TSAI, C.C. Analysis of oral manifestation of leukemia: a retrospective study. **Oral Dis.**, v. 3, n. 1, p. 31-38, 1997.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. INCA – Instituto Nacional do Câncer/Ministério da Saúde. Brasil, 1996. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>. Acesso em: 31 jan. 2011.

JAFFE, E.S. *et al.* World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: **IARC Press**; 2001.

KEATING, M.J.; KANTARJIAN, H. Leucemias Crônicas. In Goldman, L.; Ausiello, D. **Cecil Tratado de Medicina Interna**. 22. Ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2005, p. 1331-1343.

KINGMAN, A.; ALBANDAR, J.M. Methodological aspects of epidemiological studies of periodontal diseases. **Periodontol 2000**, v. 29, p. 11-30, 2002.

LANDIS, J.R.; KOCH, G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics.**, v. 33, p. 159-174, 1977.

LÖE, H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. **J Periodontol.**, v. 38, n. 6, p. 610-616, 1967.

LOVE, A.A. Manifestations of leukemia encountered in otolaryngologic and stomatologic practices. **Arch Otolaryng.**, v. 23, p. 173-221, Feb 1936.

LYNCH, M.A.; SHIP, I.I. Initial oral manifestations of leukemia. **J Am Assoc.**, v. 75, p. 932-940, Oct 1967a.

LYNCH, M.A.; SHIP, I.I. Oral manifestations of leukemia: a postdiagnostic study. **J Am Assoc.**, v. 75, p. 1139-1144, Nov 1967b.

MEYER, U. *et al.* Oral findings in three different groups of immunocompromised patients. **J Oral Pathol Med.**, v. 29, p. 153-158, 2000.

O'BRIEN, S.; TEFFERI, A.; VALENT, P. Chronic Myelogenous Leukemia and Myeloproliferative Disease. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program.**, p. 146-162, 2004.

PIOVESAN, C. *et al.* Impact of socioeconomic and clinical factors on child oral health-related quality of life (COHRQoL). **Qual Life Res.**, v. 19, p. 1359-1366, 2010.

PORTER, S.R.; MATTHEWS, R.W.; SCULLY, C. Chronic lymphocytic leukaemia with gingival and palatal deposits. **J Clin Periodontol.**, v. 21, p. 559-561, 1994.

PUI, C.H. *et al.* Childhood and Adolescent Lymphoid and Myeloid Leukemia. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program.**, p. 118-145, 2004.

RAMFJORD, S.P. Indices for prevalent and incidence of periodontal disease. **J Periodontol.**, v. 30, p. 51-59, 1959.

SEYMOUR, R.A.; SMITH, D.G.; TURNBULL, D.N. The effects of phenytoin and sodium valproate on the periodontal health of adult epileptic patients. **J Clin Periodontol.**, v. 12, p. 413-419, 1985.

SILNESS, J.; LÖE, H. Periodontal disease in pregnancy II - Correlation between oral hygiene and periodontal conditions. **Acta Odont Scand.**, v. 22, p. 121-135, 1964.

SINROD, H.S. Leukemia as a dental problem. **J Am Assoc.**, v. 55, p. 809-818, Dec 1957.

STAFFORD, R. *et al.* Oral pathoses as diagnostic indicators in leukemia. **Oral Surg.**, v. 50, n. 2, p. 134-139, Aug 1980.

STONE, R.M.; O'DONNELL, M.R.; SEKERES, M.A. Acute myeloid leukemia. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program.**, p. 98-117, 2004.

SUSIN, C. *et al.* Periodontal attachment loss in an urban population of Brazilian adults: effect of demographic, behavioral, and environmental risk indicators. **J Periodontol.**, v. 75, p. 1033-1041, 2004.

SUSIN, C.; KINGMAN, A.; ALBANDAR, J.M. Effect of partial recording protocols on estimates of prevalence of periodontal disease. **J Periodontol.**, v. 76, p. 262-267, 2005.

VURAL, F. *et al.* Gingival involvement in a patient with CD56+ chronic myelomonocytic leukemia. **Leuk lymphoma.**, v. 45, n. 2, p. 415-418, Feb 2004.

WU, J.; FANTASIA, J.E.; KAPLAN, R. Oral manifestation of acute myelomonocytic leukemia: a case report and review of the classification of leukemias. **J Periodontol.**, v. 73, n. 6, p. 664-668, Jun 2002.

Lista de ilustrações

Tabela 1 – Características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes da amostra (n=68)

Tabela 2 – Características demográficas e clínicas de acordo com os diferentes tipos de leucemia

Tabela 3 – Características demográficas e clínicas dos pacientes após estratificação por quartis

Tabela 1 – Características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes da amostra (n=68)

Características demográficas	
Idade (anos)*	43,4(±16,04) 14 – 79
Gênero n(%)	
Feminino	20(29,4)
Masculino	48(70,6)
Condição socioeconômica	
Renda familiar n(%)	
≤ 1 salário mínimo	25(36,8)
> 1 salário mínimo	36(52,9)
Não soube relatar	07(10,3)
Nível educacional n(%)	
≤ 8 anos de educação	41(60,3)
> 8 anos de educação	27(39,7)
Parâmetros clínicos	
Tipo de leucemia n(%)	
LMA	19(27,9)
LMC	25(36,8)
LLA	18(26,5)
LLC	06(8,8)
Tempo em tratamento (meses)*	29,2(±37,2) 0 – 174
Fumantes n(%)	14(20,6)
Diabetes n(%)	02(2,9)
N dentes*	18,8(±7,8) 3 – 28
IPI*	1,28(±0,56) 0,11 - 2,65
IG*	0,74(±0,39) 0,11 - 1,50
PS*	2,27(±0,58) 1,39 - 4,56
SS %*	33 (±0,17) 3 - 70
NIC*	2,31(±1,62) 0,21 - 7,14
Índice de Seymour*	11,9(±13,5) 0 – 60
Auto-relato n(%)	31(45,6)
Aumento de volume gengival	03(9,6)
Sangramento gengival	12(38,7)
Aumento e Sangramento	05(16,12)
Outros	11(35,4)
Contagem de plaquetas*	191,9(±189,8) 3 – 1314
Contagem de leucócitos*	19142,7(±40655,9) 600 - 228000

* média(±desvio padrão) mínimo - máximo

LMA, leucemia mielóide aguda; LMC, leucemia mielóide crônica; LLA, leucemia linfóide aguda; LLC, leucemia linfóide crônica; IPI, Índice de placa; IG, Índice gengival; PS, Profundidade de sondagem; SS, Sangramento a sondagem; NIC, Nível de inserção clínica

Tabela 2 – Características demográficas e clínicas de acordo com os diferentes tipos de Leucemia.

	Leucemia Mielóide Aguda (n=19)	Leucemia Mielóide Crônica (n=25)	Leucemia Linfóide Aguda (n=18)	Leucemia Linfóide Crônica (n=6)
Características demográficas				
Idade (anos)* §	44,8(±8,42) 29 - 59 ^B	48,8(±14,2) 21 - 71 ^{B,C}	28,1(±14,35) 14 - 62 ^A	62,33(±9,7) 53 - 79 ^C
Parâmetros clínicos				
Tempo em tratamento (meses)* †	15,16(± 17,2) 0 - 58 ^A	43,8(±43,7) 0 - 152 ^A	14,06(±12,56) 0 - 39 ^A	58,2(±64,6) 1 - 174 ^A
Fumantes n(%)	4(21,1)	5(20)	0	5(83,33)
IPL*§	1,22(±0,74) 0,11 - 2,65 ^A	1,47(±0, 40) 0,31 - 2,29 ^A	1,04(±0, 42) 0,33 - 1,74 ^A	1,38(±0,60) 0,40 - 2,08 ^A
IG*§	0,76(±0, 44) 0,11 - 1,50 ^A	0,76(±0, 35) 0,11 - 1,29 ^A	0,65(±0, 41) 0,16 - 1,47 ^A	0,86(±0, 42) 0,19 - 1,44 ^A
PS*§	2,45(±0, 71) 1,50 - 4,56 ^A	2,33(±0,62) 1,52 - 3,90 ^A	2,08(±0,33) 1,39 - 2,48 ^A	1,96(±0,28) 1,52 - 2,26 ^A
SS*§	0,33(±0,17) 0,08 - 0,57 ^A	0, 34(±0,16) 0,06 - 0,64 ^A	0, 30(±0,17) 0,03 - 0,61 ^A	0, 37(±0,26) 0,03 - 0,70 ^A
NIC*§	2,74(±1,92) 0,33 - 7,14 ^B	2,60(±1,32) 0,53 - 5,83 ^B	1,13(±0,98) 0,21 - 3,39 ^A	3,31(±1,72) 1,08 - 5,02 ^B
Índice de Seymour* †	16,63(±17,8) 0 - 60 ^A	8,64(±7) 0 - 26 ^A	12(±14,3) 0 - 56 ^A	10,33(±15,2) 2 - 40 ^A
Contagem de plaquetas* †	120,8(±128,1) 3 - 413 ^A	278,2(±264,2) 37 - 1314 ^B	158,8(±75,4) 7 - 283 ^{A,B}	157,5(±86,5) 34 - 251 ^{A,B}
Contagem de leucócitos* †	7376,8(±6814,8) 600 - 24200 ^A	25844,4(±56142,4) 2900 - 228000 ^B	11576,7(±29288,1) 600 - 128100 ^A	51175,0(±41806,6) 3910 - 125200 ^B

* média(±desvio padrão) mínimo - máximo

§ Teste Análise de Variância um fator; teste post-hoc Tukey – letras diferentes demonstram diferenças estatisticamente significantes (p<0,05);

† Teste Kruskal-Wallis; teste post-hoc Mann-Whitney – letras diferentes demonstram diferenças estatisticamente significantes (p<0,05);

IPL, Índice de placa; IG, Índice gengival; PS, Profundidade de sondagem; SS, Sangramento a sondagem; NIC, Nivel de inserção clínica.

Tabela 3 – Características demográficas e clínicas dos pacientes após estratificação por quartis

	Contagem					
	Plaquetas			Leucócitos		
	Quartil 25% (n=17)	Quartil 75% (n=17)	p valor	Quartil 25% (n=17)	Quartil 75% (n=17)	p valor
Características demográficas						
Idade (anos)*	41,8 (±10,9)	47,4 (±13,8)	> 0,05	38,5 (±14,8)	51,0 (±14,9)	<0,05
Parâmetros clínicos						
Tipo leucemia n(%)						
LMA	11 (64,71)	3 (17,65)		7 (41,18)	4 (23,53)	
LMC	2 (11,76)	10 (58,83)		1 (5,88)	6 (35,29)	
LLA	3 (17,65)	2 (11,76)		8 (47,06)	2 (11,76)	
LLC	1 (5,88)	2 (11,76)		1 (5,88)	5 (29,42)	
IPI*	1,02 (±0,58)	1,35 (±0,40)	> 0,05	1,11 (±0,50)	1,08 (±0,56)	> 0,05
IG*	0,74 (±0,38)	0,70 (±0,39)	> 0,05	0,63 (±0,41)	0,72 (±0,42)	> 0,05
PS*	2,35 (±0,49)	2,02 (±0,36)	<0,05	2,17 (±0,44)	2,14 (±0,49)	> 0,05
SS %*	34 (±0,19)	31 (±0,14)	> 0,05	31 (±0,16)	30 (±0,21)	> 0,05
NIC*	2,07 (±1,47)	2,32 (±1,32)	> 0,05	1,90 (1,48)	2,48 (±1,55)	> 0,05
Índice de Seymour*	13,11 (±14,55)	7,24 (±7,28)	> 0,05	7,06 (±6,49)	13,53 (±16,89)	> 0,05
Contagem de plaquetas*	31,12 (±20,17)	398,06 (±271,85)	<0,05	146,35 (±121,39)	244,47 (±305,45)	> 0,05
Contagem de leucócitos*	15204,70 (±30265,64)	35595,88 (±66873,15)	> 0,05	2135,88 (±1247,95)	60994,71 (±66425,66)	<0,05

*média (±desvio-padrão)

Idade, IPI, IG, PS, SS, NIC – teste Análise de Variância, um fator;

Índice de Seymour, Contagem de plaquetas, Contagem de leucócitos – teste Kruskal-Wallis;

LMA, leucemia mielóide aguda; LMC, leucemia mielóide crônica; LLA, leucemia linfóide aguda; LLC, leucemia linfóide crônica; IPI, Índice de Placa; IG, Índice Gengival; PS, profundidade de sondagem; SS, sangramento a sondagem; NIC, nível de inserção clínica

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A condição bucal de pacientes com diferentes condições médicas tem despertado interesse sendo objetivo de inúmeras pesquisas. A Periodontia, especialmente, tem conquistado crescentes avanços neste campo do conhecimento, o qual contribui de forma direta ao próprio conhecimento das doenças periodontais. Leucemia tem sido sugerida como uma condição sistêmica capaz de afetar a condição bucal dos pacientes há muitos anos. Entretanto, ao buscarem-se maiores informações sobre o tema, evidencia-se a escassez de estudos, e onde as pesquisas presentes na literatura possuem delineamentos experimentais que resultam em fracas evidências científicas.

Com a proposta de descrever a condição periodontal de pacientes com leucemia, este estudo contemplou todos os tipos de leucemia e pacientes em qualquer fase e/ou tempo em tratamento, apesar dos relatos de que manifestações bucais dessa patologia sejam, em sua maioria, encontradas em pacientes com a forma aguda, e ao início do tratamento. A utilização desses critérios de elegibilidade foi aplicada uma vez que a maioria dos estudos disponíveis possui metodologias retrospectivas, baseando-se em informações coletadas por outros profissionais da saúde, arquivadas em prontuários médicos, e principalmente por serem coletadas por meio de inspeções visuais da cavidade bucal - demonstrando a ausência de avaliação dos parâmetros clínicos periodontais - o que pode não refletir a real prevalência de alterações bucais. Em exceção, somente dois estudos (BERGMANN *et al.*, 1992; MEYER *et al.*, 2000) relatando parâmetros periodontais em pacientes com leucemia aguda foram encontrados que, contudo, não apresentaram como objetivos principais a descrição da condição periodontal nesses indivíduos.

Neste contexto, ao incluírem-se pacientes nos mais diversos tempos em tratamento e com qualquer tipo de leucemia, pode-se analisar a influência desses fatores, além da condição sistêmica criada pela doença, nos parâmetros periodontais. Entretanto, pelos resultados aqui encontrados, pacientes leucêmicos parecem não ter sua condição periodontal afetada, de modo geral, quando a divisão pelos tipos da doença é realizada. Considerando essas informações, e tendo em vista as limitações inerentes ao delineamento transversal empregado, pode ser sugerido que, assim como em pacientes sistemicamente sadios semelhantes, os

parâmetros periodontais em pacientes com leucemia podem ser influenciados por fatores demográficos (idade, gênero), socioeconômicos (renda, escolaridade), e culturais (fumo, hábitos de higiene oral).

Com respeito às correlações testadas no presente estudo, não foi observada associação entre parâmetros periodontais e hematológicos. Porém, verificou-se correlação significativa entre IG e Índice de Seymour. Esse resultado sugere que o aumento de volume gengival encontrado parece ser em decorrência do edema proporcionado pela inflamação gengival, e não pela influência de parâmetros hematológicos – principalmente pensando-se nos escores de aumento de volume gengival encontrados. Pela literatura, pode-se pensar de maneira geral que quanto maior a contagem de leucócitos, esta possa representar maior presença de blastos, que conseqüentemente podem infiltrar órgãos e tecidos, dentre estes, o tecido gengival. Contudo, a presença de infiltrado leucêmico, freqüentemente sugerida nos estudos como causa do aumento de volume gengival, não foi avaliada histologicamente.

Diversas possibilidades de análise surgiram durante a execução estatística da presente pesquisa. Na análise descritiva, foi realizada dicotomização dos Índices de Placa e Índice Gengival em Índice de Placa Visível (IPV) e Índice de Sangramento Gengival (ISG), respectivamente. Esses novos índices (IPV e ISG) foram também correlacionados com os parâmetros hematológicos. Entretanto, tais análises não levaram a alteração dos resultados. Investigações de correlação categorizando-se Índice de Seymour pela sua média e por seu valor de significância clínica (≥ 30), da mesma forma, foram verificadas e novamente não houve alteração dos resultados. Associação entre as contagens totais de plaquetas e leucócitos e os parâmetros periodontais foi realizada, não levando a resultados estatisticamente significantes da mesma forma. Adicionalmente, aventou-se a possibilidade de que parâmetros periodontais poderiam diferir entre pacientes com diferentes tempos em tratamento, em razão da grande variabilidade observada na amostra. Contudo, determinar o que seria “tempo em tratamento”, e determinar um ponto de corte, mostrou-se uma tarefa bastante complexa. Pensando-se no tratamento quimioterápico, foi realizada estratificação em até 2 meses e mais de 2 meses (pelo conhecimento de que a 1ª fase da quimioterapia tinha sua vez nesse período). As análises, porém, demonstraram que mais uma vez os resultados mantiveram-se semelhantes. Todavia, tal divisão temporal mostrou-se equivocada, especialmente

por se entender que na presente amostra estavam inseridos pacientes que nunca receberam tratamento efetivo (quimioterapia), somente paliativo; pacientes que não responderam a primeira fase do tratamento, necessitando de novos ciclos de quimioterapia; e pacientes com atraso no tratamento, se levada em consideração à dificuldade de leitos para internação, medicamentos, transporte até o HUSM, entre outros.

A Academia Americana de Periodontia (AAP), em 1999 (ARMITAGE, 1999) pela primeira vez contemplou uma classificação para as doenças gengivais, que podem ser associadas ou não a placa bacteriana. Dentre aquelas relacionadas à placa, foi criada a subcategoria de gengivite modificada por condições sistêmicas, como a Leucemia. Frente aos resultados da presente pesquisa, questionamentos quanto a essa classificação podem ser considerados. Embora a inflamação gengival pareça ser em decorrência do acúmulo de placa, como proposto na classificação da AAP, a corrente pesquisa não observou elevados escores de inflamação, ou seja, parece que pacientes com leucemia respondem normalmente ao acúmulo de placa - e não de forma exacerbada -, o que vai de encontro a essa classificação. Contudo, algumas questões tais como: Pacientes com leucemia respondem adequadamente ao tratamento periodontal?; Pacientes com leucemia, longitudinalmente, têm resposta frente ao acúmulo de placa modificada pelos parâmetros hematológicos?; O aumento de volume gengival é causado pela inflamação gengival ou pelo infiltrado leucêmico, ou ambos?; O biofilme dental em pacientes leucêmicos é diferente do encontrado em indivíduos saudáveis?; entre outras, devem ser esclarecidas antes que uma crítica maior seja aplicada a atual classificação. Tais questões, se possível, devem ser obtidas por meio de outros delineamentos experimentais, os quais possam fornecer informações menos sujeitas a vieses e capazes de verificar relações de causalidade, como estudos ensaios clínicos randomizados, coorte e casos-controles. Todavia, levando-se em consideração as taxas de prevalência/incidência de leucemia nas populações, talvez tais delineamentos sejam de complexa execução e requerendo períodos de tempo mais longos.

É rotina que pacientes leucêmicos internados recebam orientações para não realizarem remoção mecânica do biofilme, e, portanto, deveriam ser informados pela equipe médica, da necessidade de controle químico do biofilme com uso de Clorexidina (única substância capaz de substituir o controle mecânico do biofilme). Contudo, esta recomendação não foi proporcionada aos pacientes da presente

pesquisa. Além disso, e mais ousadamente, poderia ser sugerido que medidas mecânicas de higiene bucal sejam permitidas para pacientes com leve trombocitopenia.

Dentro das limitações do presente estudo, observou-se que pacientes com leucemia apresentaram condição periodontal (relatada por meio do IPI, IG, PS, SS, e Índice de Seymour) semelhante entre os diferentes tipos da doença. A exceção, NIC mostrou valores médios estatisticamente menores para pacientes com LLA. Entretanto, esse achado parece ser em decorrência de indicadores de risco, como idade e condição socioeconômica. Associação entre parâmetros periodontais e hematológicos não foi encontrada. Aumento de volume gengival foi associado à inflamação gengival, podendo sugerir uma condição de causa-efeito.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDULLAH, B.H. *et al.* Gingival fine needle aspiration cytology in acute leukemia. **J Oral Pathol Med.**, v. 31, p. 55-58, 2002.

ANIL, S. *et al.* Gingival enlargement as a diagnostic indicator in leukaemia. Case Report. **Aust Dent J.**, v. 41, n. 4, p. 235-237, 1996.

APPELBAUM, F.R. Leucemias Agudas. In Goldman, L.; Ausiello, D. **Cecil Tratado de Medicina Interna**. 22. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005, p.1344-1350.

ARMITAGE, G. C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. **Ann Periodontol.**, v.4, n. 1, p. 1-6, 1999.

AU, W.Y. *et al.* Isolated gingival relapse of acute lymphoblastic leukemia after transplantation. **J Oral Pathol Med.**, v. 37, n. 4, p. 249-251, Apr, 2008.

AYERS, K.M.S; COLQUHOUN, A.N.K. Leukaemia in children. Part I: Orofacial complications and side-effects of treatment. **N Z Dent J.**, v. 96, p. 60-65, 2000.

BARRETT, A.P. Gingival lesions in leukemia. A classification. **J Periodontol.**, v. 55, n. 10, p. 585-588, Oct 1984.

BARRETT, A.P. Leukemic cell infiltration of the gingivae. **J Periodontol.**, v. 57, n. 9, p. 579-581, Sep 1986.

BENNETT, J.M. *et al.* Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. **Ann Intern Med.**, v. 103, p. 620, 1985.

BERGMANN, O.J. *et al.* Gingival status during chemical plaque control with or without prior mechanical plaque removal in patients with acute myeloid leukaemia. **J Clin Periodontol.**, v. 19, p. 169-173, 1992.

BRESSMAN, E. *et al.* Acute myeloblastic leukemia with oral manifestations. **Oral Surg.**, v. 54, n. 4, p. 401-403, Oct 1982.

BYRD, J.C.; STILGENBAUER, S.; FLINN, I.W. Chronic lymphocytic leukemia. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program.**, p. 63-83, 2004.

BURKE, V.P.; STARTZELL, J.M. The Leukemias. **Oral Maxillofacial Surg Clin N Am.**, v. 20, p. 597-608, 2008

CHAPPLE, I.L.C.; SAXBY, M.S.; MURRAY, J.A. Gingival hemorrhage, myelodysplastic syndrome, and acute myeloid leukemia. A case report. **J Periodontol.**, v. 70, n. 10, p. 1247-1253, Oct 1999.

CHRISTGAU, M. *et al.* Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunologic results. **J Clin Periodontol.**, v. 25, p. 112–24, 1998.

CONDUTAS DO INCA/MS / INCA/MS – PROCEDURES. Acute leukemia in childhood and adolescence. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 47, n. 3, p. 245-257, 2001.

CONDUTAS DO INCA/MS / INCA/MS – GUIDELINES. Acute lymphoid leukemia in adults. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 3, p. 309-312, 2002a.

CONDUTAS DO INCA/MS / INCA/MS – GUIDELINES. Acute myeloid leukemia in adults. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 3, p. 313-315, 2002b.

CONDUTAS DO INCA/MS / INCA/MS – PROCEDURES. Chronic myeloid leukemia. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 49, n.1, p. 5-8, 2003.

DARRÉ, L. *et al.* Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. **Diabetes & Metabolism.**, v. 34, p. 497–506, 2008.

DEAN, A.K.; FERGUSON, J.W.; MARVAN, E.S. Acute leukaemia presenting as oral ulceration to a dental emergency service. **Aust Dent J.**, v. 48, n. 3, p. 195-197, 2003.

DJURIC, M. *et al.* Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. **Support Care Cancer**, v. 14, p. 137-146, 2006.

FATAHZADEH, M.; KRAKOW, A.M. Manifestation of acute monocytic leukemia in the oral cavity: a case report. **Spec Care Dentist.**, v. 28, n. 5, p. 190-194, Sep-Oct 2008.

GORDON, M.R.; O'NEAL, R.B.; WOODYARD, S.G. A variation from classic oral manifestations associated with acute myeloblastic leukemia. A case report. **J Periodontol.**, v. 56, n. 5, p. 285-287, May 1985.

HAYTAC, M.C. *et al.* Severe alveolar bone loss and gingival hyperplasia as initial manifestation of Burkitt cell type acute lymphoblastic leukemia. **J Periodontol.**, v. 74, n. 4, p. 547-551, Apr 2003.

HOU, G.L.; HUANG, J.S.; TSAI, C.C. Analysis of oral manifestation of leukemia: a retrospective study. **Oral Dis.**, v. 3, n. 1, p. 31-38, 1997.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. INCA – Instituto Nacional do Câncer/Ministério da Saúde. Brasil, 1996. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>. Acesso em: 31 jan. 2011.

JAFFE, E.S. *et al.* World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: **IARC Press**; 2001.

KEATING, M.J.; KANTARJIAN, H. Leucemias Crônicas. In Goldman, L.; Ausiello, D. **Cecil Tratado de Medicina Interna**. 22. Ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2005, p. 1331-1343.

KINGMAN, A.; ALBANDAR, J.M. Methodological aspects of epidemiological studies of periodontal diseases. **Periodontol** **2000**, v. 29, p. 11-30, 2002.

LANDIS, J.R.; KOCH, G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics.**, v. 33, p. 159-174, 1977.

LÖE, H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. **J Periodontol.**, v. 38, n. 6, p. 610-616, 1967.

LOVE, A.A. Manifestations of leukemia encountered in otolaryngologic and stomatologic practices. **Arch Otolaryng.**, v. 23, p. 173-221, Feb 1936.

LYNCH, M.A.; SHIP, I.I. Initial oral manifestations of leukemia. **J Am Assoc.**, v. 75, p. 932-940, Oct 1967a.

LYNCH, M.A.; SHIP, I.I. Oral manifestations of leukemia: a postdiagnostic study. **J Am Assoc.**, v. 75, p. 1139-1144, Nov 1967b.

MACIEL, J.C.C. *et al.* Oral health and dental anomalies in patients treated for leukemia in childhood and adolescence. **Pediatr Blood Cancer.**, v. 53, p. 361-365, 2009.

MEYER, U. *et al.* Oral findings in three different groups of immunocompromised patients. **J Oral Pathol Med.**, v. 29, p. 153-158, 2000.

NASIM, V.S.; SHETTY, Y.R.; HEGDE, A.M. Dental health status in children with acute lymphoblastic leukemia. **J Clin Pediatr Dent.**, v. 31, n. 3, p. 210-213, Spring 2007.

O'BRIEN, S.; TEFFERI, A.; VALENT, P. Chronic Myelogenous Leukemia and Myeloproliferative Disease. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program.**, p. 146-162, 2004.

OZKAN, A. *et al.* Acute myeloblastic leukaemia (AML-M1) presenting with prominent gingival hypertrophy. **Eur J Haematol.**, v. 78, n. 6, p. 547, Jun 2007.

PIOVESAN, C. *et al.* Impact of socioeconomic and clinical factors on child oral health-related quality of life (COHRQoL). **Qual Life Res.**, v. 19, p. 1359-1366, 2010.

PORTER, S.R.; MATTHEWS, R.W.; SCULLY, C. Chronic lymphocytic leukaemia with gingival and palatal deposits. **J Clin Periodontol.**, v. 21, p. 559-561, 1994.

PRESANT, C.A.; SAFDAR, S.H.; CHERRICK, H. Gingival leukemic infiltration in chronic lymphocytic leukemia. **Oral Surg.**, v. 36, n. 5, p. 672-674, Nov 1973.

PUI, C.H. *et al.* Childhood and Adolescent Lymphoid and Myeloid Leukemia. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program.**, p. 118-145, 2004.

RAMFJORD, S.P. Indices for prevalent and incidence of periodontal disease. **J Periodontol.**, v. 30, p. 51-59, 1959.

SEYMOUR, R.A.; SMITH, D.G.; TURNBULL, D.N. The effects of phenytoin and sodium valproate on the periodontal health of adult epileptic patients. **J Clin Periodontol.**, v. 12, p. 413-419, 1985.

SILNESS, J.; LÖE, H. Periodontal disease in pregnancy II - Correlation between oral hygiene and periodontal conditions. **Acta Odont Scand.**, v. 22, p. 121-135, 1964.

SINROD, H.S. Leukemia as a dental problem. **J Am Assoc.**, v. 55, p. 809-818, Dec 1957.

SOGA, Y. *et al.* Appearance of multidrug-resistant opportunistic bacteria on the gingiva during leukemia treatment. **J Periodontol.**, v. 79, n. 1, p. 181-186, Jan 2008.

STAFFORD, R. *et al.* Oral pathoses as diagnostic indicators in leukemia. **Oral Surg.**, v. 50, n. 2, p. 134-139, Aug 1980.

STONE, R.M.; O'DONNELL, M.R.; SEKERES, M.A. Acute myeloid leukemia. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program.**, p. 98-117, 2004.

SUSIN, C. *et al.* Periodontal attachment loss in an urban population of Brazilian adults: effect of demographic, behavioral, and environmental risk indicators. **J Periodontol.**, v. 75, p. 1033-1041, 2004.

SUSIN, C.; KINGMAN, A.; ALBANDAR, J.M. Effect of partial recording protocols on estimates of prevalence of periodontal disease. **J Periodontol.**, v. 76, p. 262-267, 2005.

VURAL, F. *et al.* Gingival involvement in a patient with CD56+ chronic myelomonocytic leukemia. **Leuk lymphoma.**, v. 45, n. 2, p. 415-418, Feb 2004.

WECKX, L.L.M.; HIDAL L.B.T.; MARCUCCI, G. Oral manifestation of leukemia. **Ear, Nose, Throat J.**, v. 69, p. 341-346, May 1990.

WU, J.; FANTASIA, J.E.; KAPLAN, R. Oral manifestation of acute myelomonocytic leukemia: a case report and review of the classification of leukemias. **J Periodontol.**, v. 73, n. 6, p. 664-668, Jun 2002.

ANEXOS

ANEXO A – Carta de submissão e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa

 <p>MINISTÉRIO DA SAÚDE Conselho Nacional de Saúde Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)</p>	<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa Comitê de Ética em Pesquisa - CEP- UFSM REGISTRO CONEP: 243</p> 
--	---

CARTA DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa – UFSM, reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – (CONEP/MS) analisou o protocolo de pesquisa:

Título: Avaliação da prevalência de alterações periodontais em pacientes com leucemia atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria – RS.
Número do processo: 23081.007278/2009-05
CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética): 00104.0.243.000-09
Pesquisador Responsável: Karla Zanini Kantorski

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos e metodológicos de acordo com as Diretrizes estabelecidas na Resolução 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente a este Comitê. O pesquisador deve apresentar ao CEP:

Janeiro/2010- Relatório parcial

Janeiro/2011- Relatório final

Os membros do CEP-UFSM não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores.

DATA DA REUNIÃO DE APROVAÇÃO: 01/09/2009

Santa Maria, 01 de setembro de 2009.



Edson Nunes de Moraes
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa-UFSM
Registro CONEP N. 243.

ANEXO B – Entrevista

Paciente: _____

Idade: _____ anos Telefones para contato: _____

Hábitos de escovação

- 1) Qual a frequência com que você realiza escovação dos dentes?.....
- 2) Que tipo de escova usa? (macia, média, dura).....
- 3) Faz uso de algum dispositivo de limpeza interdental? (fio, escova interdental.).....
- 4) Faz uso de dentífrico - Qual?.....
- 5) Faz uso de alguma solução para bochecho - Qual?.....
- 6) Apresenta sangramento gengival?.....
- 7) Tem sensibilidade nos dentes?.....
- 8) Sente mau gosto na boca?.....

Fumo

- 1) É fumante? ()Sim ()Não
- 2) Se SIM: há quanto tempo fuma? Quantos cigarros/dia?.....
- 3) Se NÃO: é ex-fumante? Há quanto tempo deixou o hábito? Quanto tempo fumou? Quantos cigarros/dia fumava?.....

Diabetes

- 1) Tem diabetes? ()Sim ()Não. Qual tipo?.....
- 2) Faz controle periódico com o médico?.....
- 3) Alguém em sua família é diabético?.....

Auto-percepção de alterações bucais

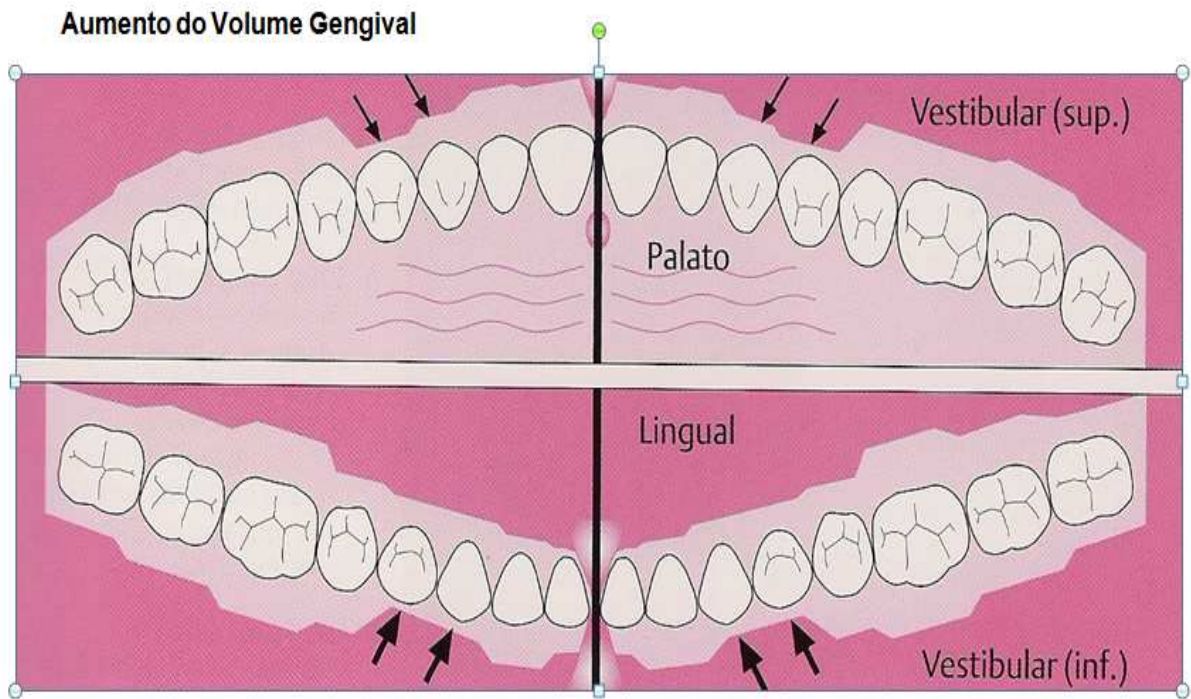
- 1) Observou alguma alteração nos tecidos gengivais antes do diagnóstico?.....
- 2) Se sim, quais? () Aumento de volume gengival, () Sangramento gengival, () Outras - Quais?.....
- 3) Há quanto tempo?.....

Condições sócio-econômicas

- 1) Qual é a renda da sua família?..... salários mínimos. ()Não sabe
- 2) Qual é seu grau de escolaridade?.....
- 3) Qual o grau de escolaridade do chefe da sua família?.....

ANEXO C – Fichas clínicas

Paciente: _____



Paciente: _____

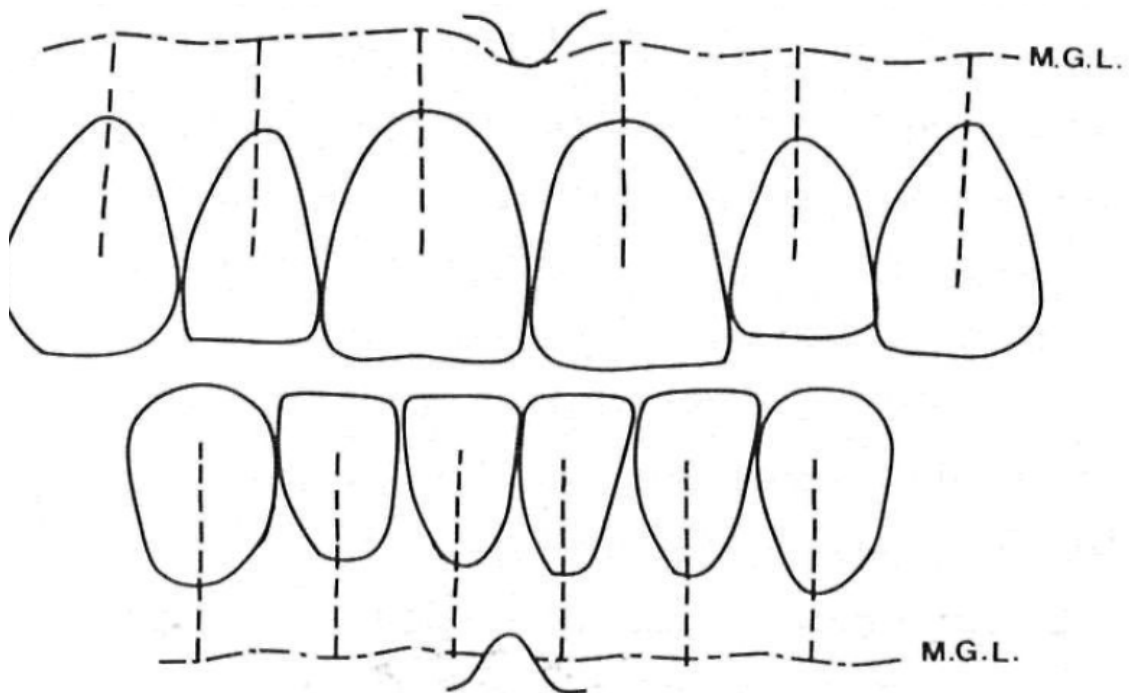
	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	
	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	D
IP															
IG															
FRP															
	D	P	M	D	P	M	D	P	M	D	P	M	D	P	
IP															
IG															
FRP															
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	
	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	
IP															
IG															
FRP															
	D	L	M	D	L	M	D	L	M	D	L	M	D	L	
IP															
IG															
FRP															

	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	
	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M
PS															
SS															
NIC															
	D	P	M	D	P	M	D	P	M	D	P	M	D	P	
PS															
SS															
NIC															
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	
	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	
PS															
SS															
NIC															
	D	L	M	D	L	M	D	L	M	D	L	M	D	L	
PS															
SS															
NIC															

ANEXO D – Resumo dos índices periodontais utilizados

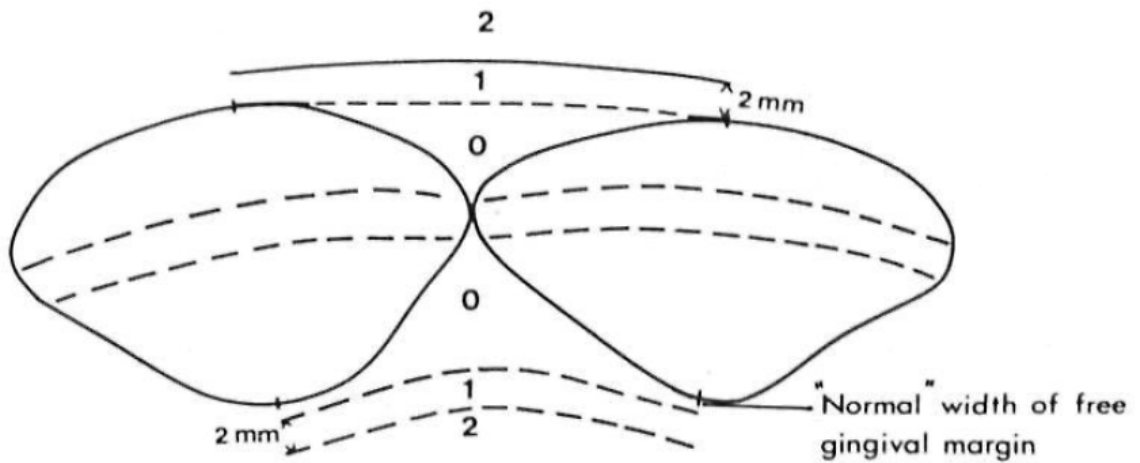
D1 – Índice de Seymour: proposto por Seymour, Smith, Turnbull, 1985

Ilustrações obtidas do artigo: Seymour RA, Smith DG, Turnbull DN. The effects of phenytoin and sodium valproate on the periodontal health of adults epileptic patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 1985. Vol.12, pag. 413-19.

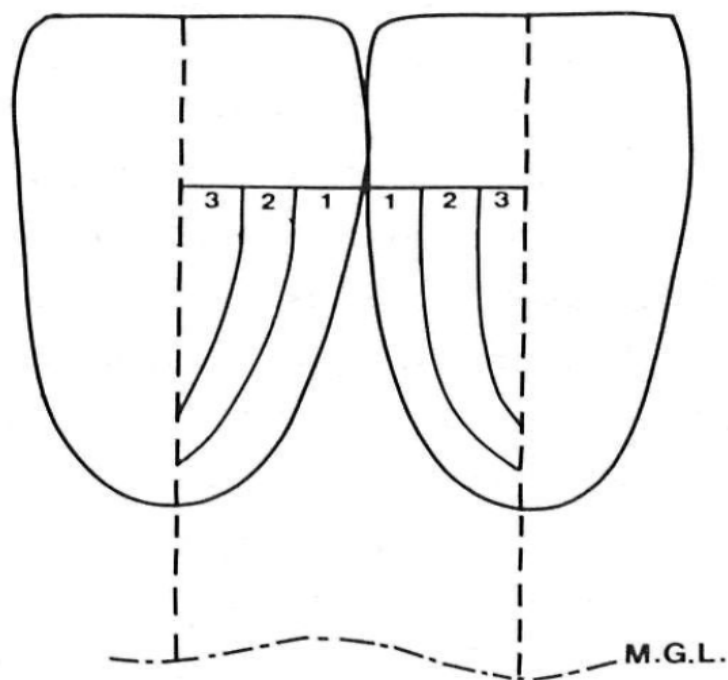


Esquema demonstrando os seis dentes anteriores, superiores e inferiores, por uma visão vestibular, divididos em unidades gengivais.

Dessa forma, tem-se 10 unidades gengivais vestibulares e 10, linguais. Cada indivíduo, portanto, poderá ter até 20 unidades. Cada unidade receberá escores no sentido vestibulo-lingual (0, 1 ou 2) e méso-distal (0, 1, 2 ou 3). O escore de cada unidade gengival será dado pela soma dos escores nos dois sentidos (V-L e M-D), podendo variar de 0 a 5. O escore do indivíduo será dado pela soma de todos os escores. Assim, uma vez que são 20 unidades gengivais, um indivíduo poderá receber o escore máximo de 100.



Avaliação da espessura gengival no sentido vestibulo-lingual, pela face vestibular e lingual, em cada unidade gengival. Escore 0: espessura normal; escore 1: espessura de normal até aumentada em 2mm; escore 2: espessura aumentada em mais do que 2mm.



Critério para avaliação do aumento de volume gengival no sentido méso-distal, pelo recobrimento da superfície dos dentes adjacentes. Havendo diferença de aumento entre um dente e outro, o maior escore prevalece.

D2 – Índice de Placa: proposto por Silness & Løe, 1964, modificado por Løe, 1967.

Pelo Índice de Placa (IPL) cada sítio do dente receberá escores, variando de 0 a 3. O valor do IPL para o dente é dado pela soma dos escores dos sítios, dividido pelo número de sítios. Valor de IPL para o indivíduo é dado pela soma dos escores dos sítios, em todos os dentes, dividido pelo número de sítios.

CrITÉRIOS para definição dos escores:

Escore 0: a área cervical, próxima a margem gengival, é literalmente livre de placa. A superfície é testada a procura de placa, passando-se uma sonda com ponta romba próxima a margem gengival, após secagem adequada da superfície.

Escore 1: Placa não é observada *in situ* por meio de inspeção visual, mas placa é visível na ponta romba da sonda uma vez que essa tenha sido passada próxima a margem gengival, após secagem adequada da superfície.

Escore 2: A área cervical é coberta com uma fina a moderadamente espessa camada de placa, visível a olho nu.

Escore 3: Pesado acúmulo de material macio, ultrapassando em espessura o nicho natural produzido pela margem gengival/superfície dental é encontrado. Superfície proximal é preenchida com leves debris.

D3 – Índice Gengival: proposto por Silness & Løe, 1964

Pelo Índice Gengival (IG) cada sítio do dente receberá escores, variando de 0 a 3. O valor do IG para o dente é dado pela soma dos escores dos sítios, dividido pelo número de sítios. Valor de IG para o indivíduo é dado pela soma dos escores dos sítios, em todos os dentes, dividido pelo número de sítios.

Critérios para definição dos escores:

Escore 0: gengival normal. A gengiva deve ter cor variando de rosa pálido a rosa. Sob secagem, o tecido deve ser opaco. À palpação com a ponta romba de uma sonda, o tecido deve ser firme. Margem gengival pode estar localizada sobre o esmalte dentário, ou em vários níveis apicais a junção amelo-cementária.

Escore 1: leve inflamação. Ligeira mudança na cor do tecido gengival e leve edema da margem gengival. Não ocorre sangramento quando uma sonda com ponta romba é passada ao longo da margem gengival.

Escore 2: inflamação moderada. Tecido gengival está avermelhado, com edema da margem gengival e brilhoso. Sangramento ocorre quando a ponta romba de uma sonda é passada ao longo da margem gengival.

Escore 3: severa inflamação. Marcada vermelhidão do tecido e edema. Ulceração pode estar presente. Há tendência ao sangramento espontâneo.