



Cliciane Portela Sousa

***Avaliação Clínica do Crescimento
Gengival em Pacientes sob
Terapia com Nifedipina***

ARARAQUARA
2002



Cliciane Portela Sousa

***Avaliação Clínica Do Crescimento Gengival
em Pacientes sob Terapia com Nifedipina***

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, do Campus de Araraquara, como requisito para a obtenção do Título de Mestre em Odontologia (Área de Concentração: *Periodontia*).

Orientador: *Prof^ª. Dr^ª Maria Regina Sposto*

ARARAQUARA
2002

Dados Curriculares

Cliciane Portela Sousa

Nascimento - 06/01/1973

Filiação - Wilson Barbosa de Sousa
Elzeni Portela de Araújo Sousa

1993 - 1996 - Curso de Graduação
Universidade Estadual da Paraíba - UEPB

1998 - 1999 - Curso de Especialização em Periodontia na Associação
Paulista de Odontologia dos Cirurgiões - Dentista APCD
Regional de Araraquara - SP

2000 - 2002 - Curso de Pós-graduação em Odontologia, Nível Mestrado,
Área de concentração - Periodontia, na Faculdade de
Odontologia de Araraquara - UNESP

"Desejo primeiro, que você ame, e que amando, também seja amado, e que se não for, seja breve em esquecer alguém e esquecendo não guarde mágoa.

Desejo pois, que não seja só, mas se for, saiba ser sem desesperar.

Desejo também que tenha amigos, que mesmo maus e inseqüentes, sejam corajosos e fiéis, e que pelo menos num deles você possa confiar sem duvidar, e porque a vida é assim, desejo ainda que você tenha inimigos; nem muitos, nem poucos, mas na medida exata para que, algumas vezes, você se interpele a respeito de suas próprias certezas, e que entre eles, haja pelo menos um que seja justo, para que você não se sinta demasiado seguro.

Desejo depois que você seja útil, mas não insubstituível útil. E que nos maus momentos, quando não restar mais nada, essa utilidade seja suficiente para manter você de pé.

Desejo ainda que você seja tolerante; não com os que erram pouco, porque isso é fácil, mas com os que erram muito e irremediavelmente, e que fazendo bom uso dessa tolerância, você sirva de exemplos aos outros,

Desejo por sinal que você seja triste; não o ano todo, nem um mês, apenas um dia . Mas que nesses dia descubra que o riso diário é bom; riso habitual é insosso e o riso constante é insano.

Desejo que você descubra, com o máximo de urgência, acima e a despeito de tudo, que existem oprimidos, injustiçados e infelizes, e que estão à sua volta."

Victor Hugo

Dedicatória

Aos meus pais

Wilson e Elzeni que a todo momento apoiaram as minhas decisões, sempre mostrando o melhor caminho a ser seguido, muito embora este fosse doloroso pela saudade que muita vezes causou.

Obrigado **Mãe** pelo exemplo de força, coragem e dedicação.

Ao Marcio

Que tem se mostrado um companheiro exemplar, sempre me ouvindo e tentando me ajudar em todos os momentos difíceis que passei. Realmente você tem sido o meu alicerce.

AMO VOCÊS

Agradecimentos Especiais

À minha grande amiga Adriana Beloti (Dri)

Pela amizade e incentivo que você me proporcionou. A sua competência e determinação me serviram de exemplo profissional.

Ao Tobi

Pela sua existência, fidelidade e amizade que por tantas vezes me fizeram suportar as dificuldades deste trajeto.

Ao professor José Eduardo

Pelo apoio e credibilidade no meu trabalho.

*"Seja pela amizade, confiança, carinho e companheirismo, vocês contribuíram de forma significativa para esta vitória. **Muito Obrigado.**"*

Agradecimentos Especiais

À minha Orientadora Prof^a Regina Sposto

Não apenas pela orientação deste trabalho, mas também pela
confiança em mim depositada, oportunidade de convívio e
enriquecimento profissional.

Os meus sinceros agradecimentos

À **Faculdade de Odontologia de Araraquara -UNESP** na pessoa do Diretor o *Prof. Dr. Ricardo Samih Georges Abi Rached* e de seu Vice-Diretor *Roberto Miranda Esberard*, pela oportunidade de crescimento profissional junto à UNESP

Aos **professores da Disciplina de Periodontia** da Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP: *Adriana, Carlinhos, Egbert, Élcio, José Eduardo, Joni, Ricardo e Silvana*, pelos conhecimentos transmitidos e pela oportunidade de conviver profissionalmente.

Aos **professores da Disciplina de Medicina Bucal**: *Cláudia Navarro, Elaine Massucatto, Miriam Onofre e Regina Sposto* pelo carinho com que me receberam.

A todos os **funcionários do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia**, em especial à *Regina Lúcia, D. Maria, D. Teresinha e Maria José*, pelo carinho e atenção a mim dispensada.

Aos **funcionários da Pós-graduação** em especial à *Mara* pela atenção e simpatia.

À coordenadora do curso de pós-graduação, professora **Adriana Marcantônio**, pelo exemplo de profissionalismo, competência e senso de justiça.

Ao professor **Silvio Govone**, pela paciência e auxílio na orientação da análise estatística deste trabalho .

Aos **funcionários da Biblioteca**, pela atenção e disponibilidade em nos auxiliar.

À **Caroline Villar** pela imensa colaboração para realização da pesquisa.

Às **enfermeiras dos Postos de Saúde de Araraquara**, em especial a *Maria Helena e a Vera*, pelo encaminhamento de pacientes para a pesquisa.

Aos **amigos de turma**: Carol, Cris, Celso, Esmeralda, Karina, José Marcos, Luis Henrique, Marinella, Rodrigo e Rogério, pelos bons momentos de convivência durante o curso.

A todos os **amigos do curso de pós-graduação**, em especial a *Adriana Beloti, Hércules, Renato, Guiga, Laura e Roberto* pela amizade, convivência e oportunidade de aprendizado.

Às companheiras de república **Helen, Ana Paula, Luana e Biba**, pelo apoio e compreensão.

À minha amiga e parceira de turma **Ana Carolina**, por compartilhar não só das dificuldades enfrentadas no curso, mas também do convívio diário.

Aos meus irmãos **Ceciane, Caciane e Vanilson** pelo exemplo e incentivo para a carreira acadêmica.

À minha irmã **Nayane**, que embora seja ainda uma criança e sinta muita a minha falta, compreende a minha ausência

À **D.Dalva** pelo carinho e boa receptividade com que me recebeu na sua família.

Aos meus **amigos de Araraquara** que por meio dos momentos de lazer contribuíram para amenizar a distância e a saudade.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

À **CAPES**, pelo apoio financeiro através da Bolsa de Estudos.

Enfim , agradeço a **DEUS**, pois ele é o maior responsável por esta vitória. Sua presença constante foi a maior fonte de força e coragem para enfrentar as dificuldades da vida.

Sumário

Lista de figuras	10
Lista de tabelas	11
Lista de gráficos	12
Lista de abreviaturas e símbolos	13
1 - Introdução	14
2 - Revisão da literatura	17
3 - Proposição	36
4 - Material e método	37
5 - Resultado	46
6 - Discussão	55
7 - Conclusão	62
8 - Referências bibliográficas	63
Anexos	73
Resumo	94
Abstract	95

Lista de Figuras

Figura 1 -	GRAU 0 - Critérios de avaliação clínica do crescimento gengival	43
Figura 2 -	GRAU 1 - Critérios de avaliação clínica do crescimento gengival	43
Figura 3 -	GRAU 2 - Critérios de avaliação clínica do crescimento gengival	43
Figura 4 -	GRAU 3 - Critérios de avaliação clínica do crescimento gengival	43
Figura 5 -	GRAU 4 - Critérios de avaliação clínica do crescimento gengival	43

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Variáveis demográficas e farmacológicas para os grupos teste e controle.	46
Tabela 2 -	Valores do teste Z para as proporções das variáveis periodontais entre os grupos teste e controle.	48
Tabela 3 -	Valores dos teste de Correlação de Spearman entre o grau de severidade do crescimento gengival($CG \geq 2$) e as variáveis demográficas e farmacológicas para os grupos teste e controle.	52
Tabela 4 -	Valores dos teste de Correlação de Spearman entre o grau de severidade do crescimento gengival($CG \geq 2$) e as variáveis periodontais para os grupos teste e controle.	53

Lista de Gráficos

Gráfico 1 -	Porcentagens dos sítios com $CG \geq 2$ para os grupos teste (T) e controle (C)	47
Gráfico 2 -	Porcentagens do IP dicotomizado (0-1) e (2-3) para os grupos teste (T) e controle (C)	49
Gráfico 3 -	Porcentagens do IG dicotomizado (0-1) e (2-3) para os grupos teste (T) e controle (C)	49
Gráfico 4 -	Porcentagens da PS $< 3\text{mm}$, 3 mm e 4 mm e $\geq 5\text{mm}$ para os grupos teste (T) e controle (C)	50
Gráfico 5 -	Porcentagens do NIC $< 3\text{mm}$, 3 mm e 4mm e $\geq 5\text{mm}$ para os grupos teste (T) e controle (C)	51
Gráfico 6 -	Porcentagens dos sítios com SS para os grupos teste (T) e controle (C)	51

Lista de Abreviaturas e Siglas

C =	grupo controle
CG =	crescimento gengival
Cs-A =	ciclosporina A
DIGO =	do inglês "drug induced gingival overgrowth"
HLA - A =	antígeno leucócito humano tipo A
HLA - B =	antígeno leucócito humano tipo B
HLA - DR =	Antígeno leucócito humano tipo DR
IG =	índice gengival
IP =	índice de placa
F =	sexo feminino
Max =	valor máximo
Min =	valor mínimo
M =	sexo masculino
Mg =	miligrama
mg/dia =	dose do medicamento em miligramas por dia
Mm =	milímetro
n =	amostra
NIC =	nível de inserção clínico
NR =	no-responders (não reativos)
PS =	profundidade de sondagem
R =	Responders (reativos)
SS =	sangramento à sondagem
T =	grupo teste

1 - Introdução

Entre as doenças periodontais, o crescimento gengival de origem inflamatória pode ocorrer em associação com várias desordens sistêmicas e alterações hormonais (Rees & Levine,1995). O crescimento gengival pode também aparecer em decorrência da administração sistêmica de certas drogas (Butler et al.,1987; Seymour & Heasman, 1988; Rees & Levine,1995) e foi descrito pela primeira vez em 1939, por Kimbal, nos seus estudos em pacientes epiléticos que faziam uso de uma droga anticonvulsivante, a dilantina sódica, do grupo da fenitoína.

O crescimento gengival induzido por drogas é uma alteração decorrente da ação do medicamento sobre os componentes da matriz extracelular, aumentando a quantidade de colágeno e resultando no crescimento do tecido gengival (Matsumoto et al.,2001). Várias drogas induzem o crescimento gengival; porém a fenitoína, a ciclosporina e a nifedipina produzem alterações expressivas com relação à prevalência e a severidade do aumento gengival (Emily,1997).

O aspecto clínico do crescimento gengival induzido por drogas é semelhante, independente do tipo de droga que o induziu. Em um período de 2 a 3 meses após a administração inicial da droga, torna-se clinicamente visível, apresentando sua severidade máxima após 12 a 18 meses (Livingston, 1970; Bartold,1988; Nishikawa et al., 1991). Esse crescimento gengival inicia-se na região da papila interdental e progride para a gengiva marginal (Wysocki et al., 1983; Daley & Wysocki,1984; Desai & Silver, 1998). O crescimento gengival induzido por drogas é mais freqüente na região anterior dos maxilares do que na região posterior e, usualmente, ocorre mais na face vestibular.

Apresenta-se com lóbulos separados por pequenas fissuras que se estendem desde a gengiva marginal, limitados pela gengiva queratinizada, podendo atingir a junção mucogengival (Angelopoulos & Goaz,1972; Wysocki et al., 1983; Ledermann et al.,1984).

Os bloqueadores de canais de cálcio, também chamados de antagonistas de cálcio, são medicamentos indicados para o tratamento de diversas desordens cardiovasculares como angina pectoris, arritmia ventricular, espasmo arterial coronário e hipertensão (Heupler & Proudfit,1979; International Society and Federation of Cardiology, 1987; Lombardi et al.,1991; Seymour et al.,1994). Esses medicamentos podem ser incluídos em diversas classes terapêuticas: antianginosos (bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil), antiarrítmicos (diltiazem, verapamil) e anti-hipertensivos (diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil) (Zanini et al., 1997,1998).

Os anti-hipertensivos apresentam um efeito vasodilatador principalmente na resistência vascular, o que causa diminuição da pressão arterial. Nesta classe, a nifedipina é um antagonista de cálcio específico que inibe o influxo de cálcio diretamente das células do músculo cardíaco, reduzindo sua contração e o consumo de oxigênio, sem afetar o nível sérico do Ca^{2+} (Henry, 1980). A nifedipina, entre os bloqueadores do canal de cálcio, é a medicação mais comumente relacionada ao crescimento gengival, sendo a prevalência estimada entre 20% e 83% (Barclay et al.,1992; Nery et al., 1995).

O primeiro relato de crescimento gengival associado ao uso da nifedipina foi

feito por Lederman et al., em 1984, pelo acompanhamento de uma paciente portadora de angina pectoris crônica, e que estava sob o uso dos bloqueadores dos canais de cálcio: nifedipina e verapamil.

A hipótese multifatorial para a etiopatogenia do crescimento gengival induzido por drogas, segundo Seumour et al.,1996 é confirmada pela análise das variáveis demográficas (sexo e idade do paciente), farmacológicas (dose, tempo de uso e concentração sérica e salivar da droga) e periodontais (índice de placa e inflamação gengival), além dos fatores genéticos e associação entre medicamentos, que foram identificados como fatores de risco para o crescimento gengival (Seymour et al.,2000).

A associação das variáveis demográficas e farmacológicas com a extensão e severidade do crescimento gengival é controversa (Seymour et al., 2000). No entanto, quanto às variáveis periodontais, os estudos sugerem concordância entre os autores de que a placa bacteriana e a inflamação gengival são fatores de risco fortemente associados ao crescimento gengival induzido por nifedipina (Thomason et al.,1993; King et al., 1993; Seymour et al.,1994; Ellis et al.,1999).

A prevalência e a severidade do crescimento gengival associado ao uso da nifedipina não estão devidamente esclarecidas. Considerando as controvérsias na literatura mundial e a inexistência de estudos sobre a prevalência e severidade do crescimento gengival induzido por nifedipina na população brasileira, decidimos pela realização do presente estudo.

2 - Revisão da literatura

O primeiro caso de crescimento gengival associado à nifedipina foi descrito por Lederman et al., em 1984. Um crescimento gengival generalizado de aspecto lobular das papilas vestibulares e linguais foi observado em uma paciente de 58 anos, após três meses de terapia com 90 mg/dia do medicamento. A análise histológica das três biópsias realizadas nas áreas de crescimento, associadas às características clínicas, foram semelhantes ao crescimento gengival por dilantina. Após duas substituições da nifedipina por verapamil, os autores puderam constatar a remissão do crescimento gengival com o uso do verapamil e a exacerbação do mesmo com o uso da nifedipina. Com base nos achados histológicos e acompanhamento clínico da paciente, os autores confirmaram o efeito da nifedipina na indução de crescimento do tecido gengival.

Também no ano de 1984, outro relato de crescimento gengival associado a nifedipina foi feito por Ramon et al. O acompanhamento de cinco pacientes portadores de desordens cardiovasculares levou os autores a constatarem o efeito colateral de crescimento gengival em pacientes usuários de nifedipina, semelhante ao observado em pacientes sob terapia com dilantina. Os cinco casos apresentados mostraram fortes evidências do crescimento gengival associado a nifedipina, uma vez que, no caso 1, o paciente de 58 anos, após a terapia cirúrgica de gengivectomia e continuação do uso de 30mg/dia de nifedipina, apresentou recorrência do crescimento gengival; no caso 2, após terapia periodontal básica e cirúrgica associada a suspensão do medicamento, a paciente de 51 anos e sob terapia com

60 mg/dia de nifedipina, não apresentou recorrência do crescimento gengival. Nos casos 3 e 5, os pacientes de 65 e 61 anos, estavam sob terapia apenas com nifedipina (30mg/dia e 60mg/dia respectivamente) e apresentaram crescimento gengival semelhante aos outros casos. No caso 4, o paciente de 69 anos, estava sob terapia com dois bloqueadores do canal de cálcio (120mg/dia de verapamil e 60mg/dia de nifedipina). Após a suspensão da nifedipina, foi observada regressão espontânea do crescimento gengival. Em todos os casos, foram feitas biópsias e as análises histológicas revelaram proliferação dos fibroblastos, além da presença de células inflamatórias. Estes achados, associados aos aspectos clínicos levou os autores a sugerirem um rigoroso controle de placa pode retardar ou diminuir o processo de crescimento gengival, no entanto, os autores ressaltam a importância da realização de mais estudos com o objetivo de confirmar a relação entre o uso da nifedipina e o crescimento gengival, assim como sua incidência e correlação com os fatores locais.

Barak et al., em 1987, discutiram a patogênese do crescimento gengival em pacientes tratados com nifedipina. O estudo foi desenvolvido em 34 pacientes sob terapia com a nifedipina (grupo teste) e em 18 pacientes portadores de desordens cardiovasculares sob terapia com outros medicamentos (grupo controle), que não faziam uso da nifedipina ou nenhuma outra droga indutora do crescimento gengival. Registros da idade, sexo, dose e tempo de uso da droga forneceram subsídios para a análise clínica. O grau de crescimento gengival foi avaliado com base nos diferentes graus histológicos de hiperplasia tecidual, proveniente dos materiais de biópsia do tecido gengival dos pacientes do grupo teste e controle. Os resultados mostraram crescimento gengival leve em 18 pacientes, com dose

média de 34,4 mg de nifedipina e moderado crescimento gengival, com dose média de 36,4 mg de nifedipina, em 11 pacientes. A média de idade dos pacientes foi 61,3 anos. O sexo masculino foi predominante (73%), com duração média do tratamento de 17 meses para o grupo teste. Para o grupo controle, os achados histológicos se apresentaram similares a características de gengiva normal. Diante dos resultados clínicos e histológicos, os autores concluíram que a nifedipina apresenta o efeito colateral de crescimento gengival, no entanto este torna-se insignificante em relação aos outros efeitos benéficos do medicamento.

O crescimento gengival como efeito colateral da nifedipina e diltiazem foi estudado por Fattore et al., em 1991. Os critérios de seleção para a escolha dos pacientes do grupos teste foram: pacientes sob terapia com bloqueadores de canais de cálcio por um período mínimo de 6 meses, história negativa para o uso de qualquer outro medicamento indutor do crescimento gengival e de tratamento periodontal 6 meses prévios ao estudo. Foram mensurados os parâmetros clínicos de profundidade de sondagem e grau de crescimento gengival (Angelopoulos & Goaz, 1972) nos pacientes dos grupos teste classificados em: grupo nifedipina (n=23) e grupo diltiazem (n=35) e nos paciente do grupo controle (n=31). Os resultados revelaram crescimento gengival em 74% dos pacientes sob terapia com diltiazem e em 83% dos pacientes sob terapia com nifedipina. Embora o crescimento gengival entre os grupos teste (grupo nifedipina e diltiazem) não tenha sido estatisticamente significativo, a comparação do grupo teste em relação ao grupo controle, mostrou significância estatística para o crescimento gengival. Os autores concluíram que estudos

futuros iriam esclarecer a conduta em pacientes sob terapia com bloqueadores dos canais de cálcio e que, adequada higiene bucal e visitas regulares ao dentista podem ajudar no controle do crescimento gengival. Os autores sugeriram ainda a substituição dos bloqueadores do canal de cálcio por outros medicamentos anti-hipertensivos.

O efeito da nifedipina nos fibroblastos gengivais e sua relação com os achados clínicos foi estudado por Nishikawa et al., em 1991. O estudo se desenvolveu com base nos achados clínicos de dois pacientes sob terapia com nifedipina, análise histológica do crescimento gengival e estudo *in vitro* com análise da cultura de fibroblastos gengivais e síntese do colágeno. O paciente A, com 40mg/dia por seis meses, foi submetido à terapia periodontal básica e cirúrgica. Durante a terapia de manutenção, não foi observada recorrência do crescimento gengival. A paciente B, com 30 mg/dia por três meses, apresentava-se com crescimento gengival edematoso, sangramento à sondagem, perda óssea e inflamação gengival causada pela presença de próteses defeituosas. A nifedipina foi substituída por outro medicamento e, dois meses após, foi observado nesta paciente, regressão espontânea do crescimento gengival. Os achados histológicos dos pacientes A e B revelaram crescimento gengival semelhante ao crescimento gengival por fenitoína. Os resultados da análise *in vitro* revelaram que, a nifedipina usada em alta concentração (1×10^{-5} M), inibe a proliferação celular e a síntese da proteína e colágeno. Com base nos resultados encontrados, os autores sugeriram que a inflamação gengival é essencial para o desenvolvimento do crescimento gengival, onde altas concentrações de nifedipina atuam

indiretamente sobre o metabolismo celular do tecido inflamado. Os autores ainda citam que o controle de placa se faz necessário na prevenção da recorrência do crescimento gengival.

O crescimento gengival decorrente do uso de nifedipina e atenolol foi investigado por Barclay et al., em 1992. O estudo foi realizado em pacientes portadores de desordens cardiovasculares sob terapia há pelo menos seis meses com nifedipina (n=19) ou com atenolol (n=9), comparados a pacientes saudáveis (grupo controle, n=19). Foram feitos os registros dos índices de placa (Silness & Loe, 1964), índice gengival (Loe & Silness, 1963) e profundidade de sondagem na região dos 6 dentes mais anteriores da maxila e mandíbula. O número de sítios > 3 mm de profundidade de sondagem foi expresso em porcentagem (%) do total de sítios mensurados. O crescimento gengival foi mensurado em modelos de estudo, de acordo com o método descrito por Seymour et al., 1985. Os resultados mostraram que o grupo sob terapia com nifedipina apresentou índice gengival e crescimento gengival com maiores escores em relação ao grupo atenolol e grupo controle e, o índice de placa com escores similares aos outros grupos. Não houve correlação significativa entre o índice de placa e o crescimento gengival para o grupo nifedipina. Com base nestes resultados, os autores concluíram que a administração sistêmica da nifedipina exerce influência sobre as alterações gengivais; no entanto, estas alterações parecem não apresentar relação com o índice de placa ou dose da nifedipina.

Em 1992, alguns autores enfatizaram a necessidade de cuidados relativos à terapia com nifedipina. Os médicos deveriam alertar os pacientes para o possível efeito colateral de crescimento gengival com o uso da nifedipina e, ainda, orientá-los a procurar um dentista para prevenção e tratamento desta manifestação. Em caso de persistência do crescimento gengival, os médicos devem avaliar a possibilidade de substituição do medicamento por outro grupo de anti-hipertensivo (James & Linden, 1992). A necessidade do levantamento de uma história médica completa de cada paciente, desde a listagem de cada medicamento usado pelo mesmo, até a pressão arterial aferida em cada sessão de consulta e tratamento odontológico, é outro fator que se faz necessário em pacientes sob terapia com medicamentos sistêmicos (Burkes et al., 1992).

Com o objetivo de avaliar os efeitos da terapia com ciclosporina e da associação desta com a nifedipina sobre as condições gengivais, Thomason et al., em 1993, realizaram um estudo em pacientes transplantados renais. Foram selecionados pacientes sob terapia com ciclosporina (n=23) e pacientes sob terapia com ciclosporina + nifedipina (n=32), que apresentassem pelo menos 6 a 8 dentes anteriores na maxila e mandíbula. Em cada paciente, a higiene bucal foi avaliada pelo índice de placa (Silness & Løe, 1964) e a condição gengival pelo índice de sangramento (Saxer & Muhlemann, 1975). A profundidade de sondagem foi expressa em porcentagem (%), pelo número de sítios $\geq 3\text{mm}$ do total do número de sítios mensurados e, o crescimento gengival foi determinado em modelos de estudo com base no método de Seymour et al., (1985). Os resultados mostraram que não houve diferenças estatisticamente significativas para os índice de placa, índice de

sangramento e para a porcentagem dos sítios com profundidade de sondagem $\geq 3\text{mm}$ entre os grupos analisados. No entanto, houve correlação significativa entre o crescimento gengival e os índices de placa e índice gengival, para ambos os grupos. O crescimento gengival foi significativamente maior no grupo que fazia uso da associação de medicamentos (nifedipina + ciclosporina). Não houve relação significativa entre a dose da ciclosporina e a severidade do crescimento gengival. Diante destes resultados, os autores concluíram que a severidade do crescimento gengival é maior em pacientes sob terapia com associação de ciclosporina e nifedipina e que este efeito apresenta correlação significativa com os índices de placa e inflamação gengival.

Para a avaliação da interação entre drogas associadas ao crescimento gengival, King et al., em 1993, desenvolveram um estudo em transplantados renais sob terapia com ciclosporina-A (Cs-A) e os bloqueadores do canal de cálcio, divididos em: grupo 1 (Cs-A=18), grupo 2 (Cs-A+ nifedipina=15), grupo 3 (Cs-A+ diltiazem=12) e um grupo 4 (controle= 21). Os pacientes tinham idade acima de 20 anos e no mínimo 6 dentes anteriores superiores e inferiores, nos quais foram feitos os registros do índice de placa (Silness & Loe, 1964), índice gengival (Loe & Silness, 1963), profundidade de sondagem, nível de inserção, presença de cálculo e do crescimento gengival, o qual foi avaliado em modelos de gesso como proposto por Seymour et al., (1985). Coletas de sangue e saliva dos grupos testes foram feitas para analisar o nível de ciclosporina na saliva e sangue. Os pacientes dos grupos 1, 2 e 3 foram ainda classificados em "responders" ($R = CG > 30\%$) e "no responders" ($NR = CG \leq 30\%$). Os resultados mostraram que não houve diferenças

significativas para idade, sexo, índice de placa, índice gengival, índice de cálculo, profundidade de sondagem, nível de inserção e crescimento gengival entre os grupos 1, 2 e 3. No entanto, quando estes grupos foram agrupados em um único grupo teste (grupos 1, 2 e 3) e, este foi comparado ao grupo controle, houve diferenças estatísticas para o índice gengival, índice de cálculo, profundidade de sondagem e índice de crescimento gengival. Não houve diferença estatística para o nível de inserção entre o grupo teste (grupo 1, 2 e 3) e o grupo controle. O grupo "responders" ($R = CG > 30\%$) apresentou os parâmetros periodontais maiores em relação ao grupo "no responders" ($NR = CG \leq 30\%$). No entanto, os parâmetros de idade, sexo, dose e tempo de uso do medicamento não apresentaram diferenças estatísticas. Após análise dos resultados, os autores concluíram que a Cs-A é um potente agente na indução do crescimento gengival. Os irritantes locais (placa, cálculo e inflamação gengival) apresentaram pouca relação com o grau de severidade do crescimento gengival. Os autores concluíram ainda que a idade, o sexo, a dose, o tempo de uso e a concentração sérica e salivar da Cs-A e a associação da Cs-A com bloqueadores do canal de cálcio (nifedipina e diltiazem) não apresentam relação com a presença de crescimento gengival.

Bullon et al., em 1994, avaliaram as alterações gengivais decorrentes da terapia anti-hipertensiva, em um estudo envolvendo pacientes cardíacos utilizando nifedipina ($n=18$) e pacientes cardíacos utilizando qualquer outra droga anti-hipertensiva ($n=10$), comparando-os a indivíduos saudáveis ($n=12$). O objetivo era esclarecer a relação entre o grau de crescimento gengival e as variáveis relacionadas ao uso da droga (dose e tempo de uso) e a

higiene bucal. Foram feitos registros da dose e tempo de uso da nifedipina, sangramento gengival após sondagem com sonda eletrônica de pressão controlada (Van der Velden, 1979), índice de placa corada (O'Leary et al., 1972) e índice de crescimento gengival (Seymour et al., 1985). Os resultados mostraram que o grupo nifedipina apresentou crescimento gengival estatisticamente significativo para as áreas interproximal e vestibular, comparado aos outros dois grupos. Não houve relação entre a severidade do crescimento e o índice de sangramento, no entanto, houve relação positiva entre o grau de crescimento e o índice de placa corada. A comparação entre os grupos nifedipina e não nifedipina não apresentou relação estatisticamente significativa entre a dose e o tempo de uso da nifedipina e o crescimento gengival. Os autores confirmaram a influência da higiene oral sobre a severidade do crescimento gengival e acreditam que as variáveis farmacológicas da nifedipina não apresentaram diferenças estatísticas devido ao tamanho pequeno das amostras avaliadas.

Nery et al., em 1995, estudaram uma amostra de 252 pacientes e verificaram a prevalência do crescimento gengival, avaliando a idade, dose e tempo de uso do medicamento, higiene bucal e dentes envolvidos no processo do crescimento gengival. Os autores observaram ainda qual a porcentagem de pacientes desdentados com crescimento gengival. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: grupo nifedipina (n=181) e grupo controle (n= 71). A condição periodontal foi avaliada pelo Índice de Higiene Oral de Greene & Vermillion (1964) modificado e, o crescimento gengival pelo método de Angelopoulos & Goaz (1972) modificado. Em pacientes desdentados usuários de próteses,

foi utilizado o índice de Greene & Vermillion (1964) e, para os pacientes que não faziam uso de aparelhos protéticos, foi adotado um sistema de escores pela presença de detritos. O crescimento gengival, nestes pacientes, foi avaliado pela presença de crescimento no rebordo alveolar. Foram feitos os registros da idade dos pacientes, dose diária e tempo de uso da nifedipina. Os resultados revelaram presença significativa do crescimento gengival em pacientes sob o uso da nifedipina (43,6% = 79 pacientes), contra 4,2% (3 pacientes com escores 1) do grupo controle. Não houve diferenças estatísticas para a idade, índice de higiene bucal e número de dentes entre os grupos, no entanto, o grau de crescimento gengival apresentou significativa relação com a higiene oral e o número de dentes. O grupo nifedipina não apresentou correlação entre o crescimento gengival e a dose e tempo de uso da nifedipina. O crescimento gengival esteve presente em apenas 10,3% dos pacientes desdentados do grupo teste, contra 0% dos desdentados do grupo controle. Os autores puderam concluir que a higiene bucal e o número de dentes presentes apresentam correlação com o crescimento gengival e que idade, dose e tempo de uso da nifedipina não exercem influência sobre o processo de crescimento gengival.

O efeito da concentração de nifedipina no fluido crevicular gengival e o efeito das variáveis periodontais foi estudado por Ellis et al., em 1995. Para tanto, os autores selecionaram 10 pacientes sob terapia com nifedipina na dose de 40mg/dia, por um período mínimo de 6 meses. Foram feitos os registros do índice de sangramento (Saxer & Mülhlemann, 1975), índice de placa (Silness & Loe, 1964), profundidade de sondagem com sonda de pressão controlada e crescimento gengival pelo método de Seymour et al. (1985).

Amostras do fluído gengival foram coletadas de 4 sítios por paciente: 2 sítios com profundidade de sondagem ≥ 4 mm, índice de sangramento e índice de placa com escore ≥ 1 , sendo considerados sítios doentes e, 2 sítios com profundidade de sondagem < 4 mm, índice de sangramento e índice de placa com escore = 0, sendo considerados sítios saudáveis. Amostras de sangue foram colhidas de cada paciente, após a administração diária de nifedipina. Os resultados revelaram que não houve relação entre a concentração de plasma ou duração da terapia com a concentração de nifedipina no fluido crevicular. As variáveis periodontais (índices de placa e sangramento) apresentaram significativa relação com a concentração de nifedipina. Os autores concluíram que a concentração da nifedipina no fluído crevicular gengival é influenciada pelas alterações inflamatórias nos tecidos periodontais e que estas são mais importantes do que as variáveis relacionadas à droga para o desenvolvimento do crescimento gengival.

A condição periodontal de pacientes transplantados cardíacos foi investigada por Thomason et al., em 1995. Foram selecionados 94 pacientes com mais de três meses pós-transplante e terapia com ciclosporina (grupo 1, n=31) e associação desta com nifedipina (grupo 2, n=63), que possuíam um número mínimo de 6 a 8 dentes anteriores, dos quais foram registrados o índice de placa (Silness & Loe, 1964), índice de sangramento papilar (Saxer & Mühlermann, 1975), profundidade de sondagem e crescimento gengival (Seymour et al., 1985). As variáveis farmacológicas incluíram nível sanguíneo da ciclosporina e nifedipina, coleta do fluído crevicular gengival do sítio com significativa inflamação periodontal dos pacientes do grupo nifedipina. Os resultados mostraram que os

pacientes com terapia associada (ciclosporina+nifedipina) apresentaram maiores porcentagens de sítios com profundidade sondagem $> 3\text{mm}$ e maior severidade do crescimento gengival. As variáveis clínicas de idade, sexo, dose, tempo de uso da nifedipina e índice de sangramento gengival foram importantes no processo de crescimento gengival, todavia, não houve relação entre a concentração da nifedipina no fluído crevicular gengival e a severidade deste processo. A comparação das variáveis clínicas, periodontais e farmacológicas entre os dois grupos levaram os autores a concluir que o uso de ciclosporina em pacientes transplantados cardíacos é um risco para o desenvolvimento de crescimento gengival e que a prevalência e severidade deste efeito são aumentadas com a administração concomitante de nifedipina. Os autores ainda observaram que a idade, sexo, duração da terapia e o índice de sangramento gengival são fatores importantes e predisponentes para o crescimento gengival.

Correlações entre o crescimento gengival induzido por drogas e os parâmetros clínicos e farmacológicos de pacientes transplantados renais sob terapia com ciclosporina e nifedipina foram avaliados por Margiotta et al., em 1996. Os pacientes foram divididos em três grupos: grupo 1, ciclosporina ($n=61$), grupo 2, ciclosporina + nifedipina ($n=28$) e comparados a um grupo 3, controle ($n=24$). Os parâmetros periodontais de índice de placa (Silness & Loe, 1964), índice de cálculo (Ramfjord, 1959), índice gengival (Loe & Silness, 1963) e crescimento gengival (McGaw et al., 1987) foram registrados para cada dente, sendo, em seguida, calculado o valor médio de cada índice por sextante. O número de sítios com profundidade de sondagem $\geq 3\text{ mm}$ foi expresso em porcentagem (%) do número de

sítios examinados. Foi realizada também a análise laboratorial do nível sérico e sanguíneo dos medicamentos na saliva e sangue para os grupos 1 e 2. Para todos os grupos, foi determinado ainda a tipagem de HLA-A, HLA-B e HLA-DR. Os pacientes dos grupos 1 e 2 foram agrupados de acordo com a severidade do crescimento gengival em "responders" ($R = CG > 1$) e "no responders" ($NR = CG \leq 1$). Os resultados mostraram que maior prevalência e severidade do crescimento gengival para o grupo 2 (ciclosporina + nifedipina) e que não houve associação deste com o sexo do paciente. Quando da análise dos parâmetros periodontais dentro dos grupos testes (1 e 2), o grupo "responders" ($R = CG > 1$) não apresentou correlação entre o crescimento e os irritantes locais, inflamação gengival, parâmetros farmacológicos e antígenos HLA. Assim, como Thomason et al. (1995), os autores concluíram que o uso de ciclosporina e nifedipina aumenta a prevalência e severidade do crescimento gengival e o uso concomitante dos dois medicamentos pode potencializar este efeito de crescimento gengival.

Jorgensen, em 1997, verificou a prevalência do crescimento gengival em 150 pacientes sob o uso de amlodipina com base nos seguintes parâmetros: idade, sexo, dose e tempo de uso da amlodipina, uso do cigarro, índice de placa (O'Leary et al., 1972) e crescimento gengival pelo método de Angeloupoulos & Goaz (1972). Os resultados mostraram baixa prevalência ($3,3\% = 5$ pacientes) de crescimento gengival de grau leve a moderado para este medicamento, não havendo correlação entre os parâmetros periodontais e a presença do crescimento gengival. O autor concluiu que a amlodipina não induz ao

crescimento do tecido gengival, sendo sugerida como alternativa farmacológica para pacientes usuários de nifedipina.

A microflora sub-gengival e sua associação com o crescimento gengival induzido por nifedipina foi estudada por Nakou et al., em 1998. O estudo foi realizado em 35 pacientes portadores de desordens cardiovasculares sob terapia com de nifedipina (20-40 mg / dia) por um período mínimo de 4 meses. Após procedimentos de exames radiográficos, os pacientes foram submetidos ao exame clínico com registro da condição periodontal: profundidade de sondagem, índice inflamação gengival (Hassel et al.,1984 modificado), índice de placa (Silness & Loe ,1964) e índice de sangramento (Mühlemann & Son,1971). O crescimento gengival foi avaliado pelo método de Seymour et al. (1985) modificado. Foram coletadas amostras de placa subgengival de lesões periodontais (PS>5mm), em 26 pacientes com crescimento gengival e em 9 pacientes sem crescimento periodontal, as quais foram submetidos à análise laboratorial para identificação bacteriana. Os resultados mostraram que os índices de placa, sangramento e inflamação gengival foram significativamente associados ao crescimento gengival, enquanto a dose e tempo de uso do medicamento não se mostraram relacionados. Os patógenos periodontais *Peptoestropococcus micros*, *Campylobacter rectus*, *Bacteroides forsythus*, *Selenomonas sputígena*, *Prevotella intermedia*, *Capnocytophaga ssp* e *Fusobacterium ssp* estão relacionados com uma maior extensão do processo inflamatório e com maior severidade do crescimento gengival. O estudo revelou uma maior incidência de crescimento gengival em pacientes mais jovens e sob terapia com nifedipina. Os autores observaram que o

crescimento gengival foi associado às variáveis periodontais, além de favorecer o desenvolvimento de uma microflora composta de espécies capnofílicas e anaeróbias. Não houve associação da dose e do tempo de uso com o crescimento gengival.

Os efeitos clínicos da nifedipina no periodonto foram estudados por Tavassoli et al., em 1998. Os pacientes (n=97) sob terapia com nifedipina, sem história prévia de tratamento periodontal e uso de drogas que pudessem interagir com a nifedipina foram divididos em sub-grupos com base nos seguintes parâmetros: idade, tempo de uso do medicamento, presença e severidade do crescimento gengival pelo Índice de crescimento gengival (MacGaw & Porter, 1988), índice gengival e de placa (Löe, 1967), índice periodontal (Russel, 1956) índice de sangramento à sondagem (Mühlemann & Son, 1971) e profundidade de sondagem. O crescimento gengival foi observado em 29% dos pacientes, sendo mais severo em pacientes com maior tempo de uso do medicamento e maiores valores dos parâmetros periodontais, sem apresentar relação com a idade do paciente. Os resultados mostraram haver associação do sexo masculino com maiores doses da nifedipina e escores do crescimento gengival. Os autores concluíram que os fatores locais, sexo e tempo de uso da droga podem contribuir para o desenvolvimento do crescimento gengival. O principal fator de influência, entretanto, parece ser a sensibilidade individual e a capacidade do metabolismo da nifedipina, independente da presença de fatores locais.

A prevalência do crescimento gengival induzido por bloqueadores dos canais de cálcio foi verificada por Ellis et al., em 1999 em um estudo desenvolvido em 912 pacientes distribuídos em 4 grupos: grupo nifedipina (n=442), grupo amlodipina (n=181), grupo diltiazem (n=186) e grupo controle (n=102). Este estudo teve ainda o objetivo de identificar os fatores de risco para o desenvolvimento do crescimento gengival. Os pacientes tinham no mínimo os 12 dentes mais anteriores da cavidade bucal, nos quais foram feitos os registros do índice de placa (Silness & Løe, 1964), índice de sangramento papilar (Saxer & Mühlemann, 1975) e porcentagem dos sítios com profundidade de sondagem > 3 mm. O crescimento gengival foi determinado clinicamente pelo método de Harris & Ewart (1942) e fotograficamente, com base em modificação do método de Seymour et al., (1985). Os resultados mostraram que a prevalência do crescimento gengival para o diltiazem foi similar à da amlodipina e que não houve diferença significativa para a idade, sexo ou tempo de uso do medicamento para os grupos analisados. O grupo nifedipina apresentou forte relação entre o crescimento gengival e os parâmetros periodontais (índice de placa e gengival). Com base nos resultados, os autores puderam concluir que a prevalência para o crescimento gengival induzido por bloqueadores dos canais de cálcio é baixa, no entanto, dentre os três medicamentos estudados, a nifedipina foi o que apresentou maior prevalência (6,3%). No grupo de pacientes que usavam nifedipina, foi encontrado forte correlação entre o índice de sangramento e o crescimento gengival. Os autores ainda concluíram que o sexo masculino é mais susceptível ao desenvolvimento do crescimento gengival e que a inflamação gengival é um importante co-fator na expressão deste efeito.

James et al., em 2000, avaliaram a influência dos bloqueadores do canal de cálcio (nifedipina ou amlodipina) usados em associação com a ciclosporina-A, com o objetivo de verificar o efeito dos mesmos sobre o crescimento gengival. O estudo foi desenvolvido em 135 pacientes transplantados renais sob terapia com ciclosporina A, divididos em dois grupos: nifedipina (n=89) e amlodipina (n=46). Os critérios de seleção foram: 12 meses de pós-transplante sob terapia com a nifedipina e amlodipina, presença de no mínimo 10 dentes anteriores e história negativa de tratamento periodontal pós-transplante. Foram feitos registro da idade, sexo, dose e regime da droga. A extensão e severidade do crescimento gengival foi determinada em modelos de gesso pelo método de Seymour et al. (1985) e descrito por Thomason et al. (1996). Os pacientes do grupo nifedipina apresentaram dose de ciclosporina significativamente maior do que os pacientes do grupo amlodipina. A prevalência do crescimento gengival foi de 72% para o grupo amlodipina, contra 53% para o grupo nifedipina. A média de crescimento gengival não foi significativamente diferente para ambos os grupos, porém, a média de escores papilares foi maior no grupo amlodipina. O crescimento gengival foi significativamente maior na face vestibular dos caninos e incisivos laterais superiores e inferiores e, na face lingual dos dentes inferiores neste grupo. No entanto, o grau de severidade de crescimento gengival foi maior no grupo nifedipina. Os pacientes jovens tiveram maior prevalência (>70%) do crescimento gengival e, dentre estes, os pacientes do grupo nifedipina apresentaram prevalência (40%) menor que o grupo amlodipina (72%). Estes resultados levaram os autores a concluir que, entre a amlodipina e a nifedipina, esta última deve ser o medicamento de escolha para pacientes

idosos transplantados, visto que a nifedipina pode causar menor a incidência do crescimento gengival.

Em 2001, Miranda et al., avaliaram os fatores de risco envolvidos no crescimento gengival induzido por nifedipina. O estudo foi desenvolvido em 65 pacientes sob terapia com nifedipina, que foram comparados a um grupo controle de 147 pacientes. Os critérios de inclusão foram: pacientes sob terapia com nifedipina por um período mínimo de meses (somente para o grupo teste), isenção de terapia periodontal 6 meses prévios ao estudo, isenção de outras alterações sistêmicas (diabetes mellitus, desordens endócrinas, leucemia, trombocitopenia púrpura ou estado de imunossupressão), isenção de drogas anticonvulsivas, ciclosporina, qualquer outro bloqueador dos canais de cálcio, anticoncepcionais e hormônio sexuais. Foram feitos os registros da dose e tempo de uso da nifedipina, idade e sexo do paciente, hábitos de bruxismo e tabagismo, e presença de próteses e restaurações defeituosas. O índice de placa (Quigley & Hein, 1962), índice gengival (Löe & Silness, 1963) e profundidade de sondagem (Listgarten, 1980) com sonda de pressão controlada (Michigan 8/11), foram mensurados em seis pontos de cada dente. O crescimento gengival mensurado da gengiva marginal até junção cimento-esmalte foi descrito pelo método de Angelopoulos & Goaz (1972) e depois modificado por Miller & Damm, (1992). O crescimento gengival foi mensurado na direção vestibular-lingual da papila interdental foi descrito pelo método de Seymour et al., (1985) e modificado por Miranda et al. (1998). Para ambos os índices foi calculado as médias para as faces vestibular e lingual das regiões anterior e posterior da boca. Os resultados mostraram que,

todas as variáveis clínicas (índice de placa e gengival e profundidade de sondagem) mostraram prevalência significativamente maior no grupo teste. Estas mesmas variáveis clínicas e as variáveis de idade e sexo do paciente, hábitos de bruxismo e tabagismo, e presença de próteses e restaurações defeituosas apresentaram significativa associação com o crescimento gengival. Com base neste resultados os autores fazem um alerta para os clínicos com relação à prevalência e risco para o crescimento gengival associado à nifedipina, além da implementação de exames periodontais preventivos e de diagnóstico, com visitas regulares ao dentista.

3 - Proposição

O objetivo deste trabalho foi avaliar a prevalência e a severidade do crescimento gengival em pacientes brasileiros sob terapia com nifedipina e as possíveis associações entre o crescimento gengival e as variáveis demográficas (idade e sexo do paciente), farmacológicas (dose e tempo de uso da nifedipina) e periodontais (índice de placa, índice gengival, profundidade de sondagem, nível de inserção clínico e sangramento à sondagem). aplicando o "Novo índice clínico para crescimento gengival induzido por drogas (DIGO)".

4 - Material e método

4.1 - Seleção da Amostra

A amostra para compor o grupo controle foi selecionada entre os pacientes que procuraram atendimento clínico na Faculdade de Odontologia de Araraquara-UNESP para tratamento dentário. A amostra para o grupo teste foi selecionada nos Postos de Saúde do Município de Araraquara-SP entre pacientes portadores de doenças cardiovasculares, principalmente hipertensão, que estavam sob monitoração médica e faziam uso de nifedipina. O protocolo de atendimento dos pacientes dos grupos teste e controle foi submetido e aprovado de acordo com as normas do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia-UNESP (Anexo A).

Foram examinados 35 pacientes de ambos os sexos, com idade mínima de 30 anos para participar do grupo teste e 35 pacientes para o grupo controle. Todos os integrantes da amostra estavam cientes da natureza do estudo e concordaram em participar do mesmo, tendo assinado um termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B).

Os pacientes foram selecionados de acordo com os seguintes critérios:

Grupo Teste:

- não apresentar outras alterações sistêmicas: diabetes, discrasias sanguíneas, alterações hormonais ou estado gestacional;
- não ser fumante;

- saber informar tempo de uso e dosagem de nifedipina de acordo com orientação médica;
- estar sob monitoração médica;
- não ter sido submetido a antibioticoterapia sistêmica e a nenhum tipo de terapia periodontal num período prévio de 6 meses;
- estar sob uso de nifedipina por um período mínimo de 6 meses;
- não estar sob terapia com anti-inflamatórios, corticosteróides ou não fazer uso de anticoncepcionais hormonais no caso de pacientes do sexo feminino;
- apresentar um número mínimo de (06 - 12) dentes anteriores naturais na cavidade bucal. No caso da ausência de algum desses dentes, os 1^{os} pré-molares adjacentes ao dente perdido foram utilizados no estudo;
- não ser respirador bucal, portador de aparelhos ortodônticos ou de próteses defeituosas na região do estudo.

Grupo Controle:

- não fazer uso de nifedipina ou nenhuma outra droga indutora de crescimento gengival;
- não apresentar alterações sistêmicas tais como: doenças cardiovasculares, diabetes, discrasias sanguíneas, alterações hormonais ou estado gestacional;
- não ser fumante;
- não ter sido submetido a antibioticoterapia sistêmica e a nenhum tipo de terapia periodontal num período prévio de 6 meses;
- não estar sob terapia com anti-inflamatórios, corticosteróides ou não fazer uso de anticoncepcionais hormonais no caso de pacientes do sexo feminino;

- apresentar um número mínimo de (06 - 12) dentes anteriores naturais na cavidade bucal. No caso da ausência de algum destes dentes, os 1^{os} pré-molares adjacentes ao dente perdido foram utilizados no estudo;
- não ser respirador bucal, portador de aparelhos ortodônticos ou de próteses defeituosas na região do estudo.

4.2-Procedimentos de Exame Clínico

Anamnese

Aplicação de um questionário dirigido aos grupos teste e controle, onde foi feito o registro das seguintes informações (Anexo C):

- dados pessoais: idade, sexo;
- questionário de saúde: identificação das condições sistêmicas;
- dose diária da nifedipina expressa em miligramas;
- tempo de uso da nifedipina expresso em meses.

Documentação Fotográfica

Após o preenchimento da ficha clínica, foram realizadas sete tomadas fotográficas das áreas envolvidas no estudo com máquina Dental Eye III (Yashica) e filme Ectacrome Asa 100 (Kodak), com o objetivo de documentação. Foram feita uma fotografia da arcada completa, três fotografias da face vestibular para a arcada superior e três para a arcada inferior.

Procedimentos de Exame Periodontal

Os pacientes foram submetidos a exame periodontal realizado por um único examinador treinado e calibrado por meio do teste de concordância estatística Kappa. O exame periodontal constou da mensuração e dos registros das seguintes variáveis:

Índice de Placa (IP) proposto por Silness & Løe (1964) - realizado com sonda periodontal Williams* em quatro sítios (mésio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, lingual), de acordo com os seguintes escores:

- Escore 0 - ausência de placa na área gengival da superfície dental, passando uma sonda.
- Escore 1 - pequena quantidade de placa aderida à superfície dentária, detectada quando a sonda é passada sobre a superfície do dente (não é vista a olho nu).
- Escore 2 - moderada quantidade de placa na margem gengival e superfície dentária (pode ser vista a olho nu).
- Escore 3 - grande quantidade de placa, aderida à margem gengival e superfície dentária (pode ser vista a olho nu).

Índice Gengival (IG) proposto por Løe (1967) - realizado com sonda periodontal de Williams em quatro sítios (mésio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, lingual), de acordo com os seguintes escores:

* marca comercial: Trinity

- Escore 0 - gengiva saudável, rósea ou rosa pálido, opaca, margens finas e grau variável de pontilhado. Margem gengival firme à sondagem.
- Escore 1 - inflamação leve, alteração na coloração (avermelhada ou vermelho/azulada) e levemente edemaciada, sem sangramento à sondagem.
- Escore 2 - inflamação moderada, gengiva edemaciada (margens arredondadas), brilhante e avermelhada ou vermelho/azulada, presença de sangramento à sondagem.
- Escore 3 - inflamação severa, gengiva com intensa coloração vermelha ou vermelha/azulada e edemaciada, tendência ao sangramento espontâneo.

Profundidade de sondagem (PS) - O registro da profundidade de sondagem foi realizado por meio da mensuração com a sonda periodontal de Williams em seis pontos ao redor de cada dente (mésio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, mésio-lingual, lingual e disto-lingual), com base na distância da margem gengival até o fundo do sulco gengival.

Sangramento à sondagem (SS) - Foi registrado, presente ou ausente, durante o procedimento de mensuração da profundidade de sondagem, de acordo com a descrição do item anterior.

Nível de Inserção Clínico (NIC) - O nível de inserção clínico foi obtido por meio da somatória dos valores em milímetros do nível gengival e da profundidade de sondagem. O nível gengival foi determinado pela mensuração da distância da margem gengival à junção cimento-esmalte realizada com sonda periodontal de Williams* em seis pontos ao redor de cada dente: mésio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, mésio-lingual, lingual e disto-lingual. No caso da presença de recessão gengival o nível gengival foi registrado com valor positivo e no caso da presença de crescimento gengival, o nível gengival foi registrado com valor negativo.

Índice de Crescimento Gengival (CG) proposto por Iglés et al. (1999) - O crescimento gengival foi determinado pela avaliação clínica das papilas vestibulares e linguais. As papilas dos dentes 13 a 23 na arcada superior e dentes 33 a 43 na arcada inferior, ou no caso da ausência de um desses dentes, a papila do 1º pré-molar adjacente ao dente ausente foi utilizadas para a avaliação do crescimento gengival. Esta avaliação foi realizada por meio dos escores do "Novo índice clínico para crescimento gengival induzido por drogas (DIGO)" propostos no trabalho de Iglés et al. (1999) "

4.3 - Critérios para avaliação clínica do crescimento gengival

(Quintessence International, v.30,p.467-73,1999)



FIGURA 01

GRAU 0

1. Não há crescimento; firme adaptação da gengiva inserida sobre o osso alveolar.
2. Presença de leve pontilhado ou não há aparência granular.
3. Presença de papila afilada em direção a face oclusal.
4. Não há aumento da espessura ou aumento da gengiva.



FIGURA 02

GRAU 1

1. Leve crescimento com aumento na espessura da gengiva, presença de pontilhado acentuado e aparência granular.
2. A ponta da papila está arredondada.
3. A profundidade da bolsa é ≤ 3 mm.



FIGURA 03

GRAU 2

1. Moderado crescimento, com aumento no tamanho da papila e/ou tumefação da gengiva marginal.
2. O contorno da gengiva marginal ainda é côncavo.
3. O crescimento gengival tem dimensão vestibulo-lingual > 2 mm, mensurado do ápice da papila externa.
4. A profundidade da bolsa é ≤ 6 mm.
5. a papila está levemente retraída.



FIGURA 04

GRAU 3

1. Marcado crescimento, com invasão da gengiva sobre a coroa clínica.
2. O contorno da gengiva marginal é convexo.
3. O crescimento gengival tem dimensão vestibulo-lingual de aproximadamente 3 mm ou mais mensurados do ápice da papila.



FIGURA 05

GRAU 4

1. Severo crescimento, com extenso espessamento da gengiva.
2. Uma grande porcentagem da coroa clínica está coberta.
3. Como no Grau 3: a papila está retraída, a profundidade da bolsa é 6 mm e a dimensão vestibulo-lingual é aproximadamente 3 mm.

4.4 - Critérios de Análise das Variáveis Periodontais

Os dados coletados no exame periodontal foram agrupados com o objetivo de possibilitar uma melhor análise:

- Índice de Placa (IP) de Silness & Løe (1964):
 - Ausência de placa visível - escores 0 e 1
 - Presença de placa visível - escores 2 e 3
- Índice Gengival (IG) de Løe (1967)
 - Ausência de sangramento à sondagem - escores 0 e 1
 - Presença de sangramento à sondagem - escores 2 e 3
- Profundidade de Sondagem (PS):
 - Sítios com profundidade de sondagem $< 3\text{mm}$
 - Sítios com profundidade de sondagem de 3mm e 4mm
 - Sítios com profundidade de sondagem $\geq 5\text{mm}$
- Sangramento à Sondagem (SS):
 - Ausência de sangramento à sondagem - escore 0
 - Presença de sangramento à sondagem - escore 1
- Nível de Inserção Clínico (NIC):
 - Sítios com perda de inserção leve $< 3\text{mm}$
 - Sítios com perda de inserção moderada de 3mm e 4mm
 - Sítios com perda de inserção severa $\geq 5\text{mm}$
- Crescimento gengival (CG):
 - Ausência de crescimento gengival - escores < 2
 - Presença de crescimento gengival - escores ≥ 2

4.5 - Análise Estatística

Para a realização da análise estatística, os índices relativos às variáveis periodontais foram expressos em distribuição de frequência relativa. Os valores obtidos para os grupos teste e controle relativos ao Crescimento Gengival (CG) e às variáveis periodontais (IP, IG, PS, NIC, SS) foram submetidos ao teste Z com nível de significância de 5% ($p < 0,05$) para a comparação das proporções das frequências relativas.

O programa BioEstat 2.0 foi utilizado para avaliar as diferenças estatísticas e as correlações entre os grupos teste e controle para as variáveis demográficas e periodontais, além de avaliar as correlações entre o crescimento gengival e as variáveis farmacológicas para o grupo teste. Testes de Correlação de Spearman foram realizados a fim de se verificar as possíveis correlações entre o grau de severidade do Crescimento Gengival e as variáveis periodontais (IP, IG, PS, NIC, SS) e demográficas (idade e sexo do paciente) para os grupos teste e controle. Para o grupo teste, a Correlação de Spearman foi utilizada com o objetivo de avaliar a associação entre o grau de severidade do crescimento gengival e as variáveis farmacológicas (dose diária e tempo de uso da nifedipina).

5 - Resultado

A caracterização da amostra está sumariada na Tabela 1, que apresenta as médias e desvios padrão das variáveis demográficas e farmacológicas, onde pode-se observar maior prevalência para o sexo masculino no grupo teste, com idade média de 69,5 anos e dose diária média de 40mg de nifedipina por um período médio de 13 anos (156 meses) de administração do medicamento (Anexos D e E).

Tabela 1: Médias e desvio padrão, valores mínimo e máximo das variáveis demográficas e farmacológicas para os grupos teste e controle

	GRUPO TESTE	GRUPO CONTROLE
Número de pacientes	35	35
Idade (Min-Max)	69,5 ± 2,12 (40-80)	40,5 ± 14,85 (30-73)
Distribuição por sexo (m:f)	22:13	6:29
Dose de nifedipina (mg/dia)	40 ± 11,21	-
Tempo de uso da nifedipina (meses)	156 ± 118,79	-

Com a utilização do índice DIGO, foi observado um crescimento gengival em 68% dos pacientes do grupo teste e em 23% dos pacientes do grupo controle. O crescimento gengival foi observado em 20,53% (escores ≥ 2) dos sítios dos pacientes do grupo teste e em 3,23% dos sítios dos pacientes do grupo controle (escores ≥ 2) (Gráfico 1). A aplicação do teste Z entre os grupos teste e controle mostrou diferença estatisticamente significativa a 5% de significância ($p<0,05$) (Tabela 2, Anexo L).

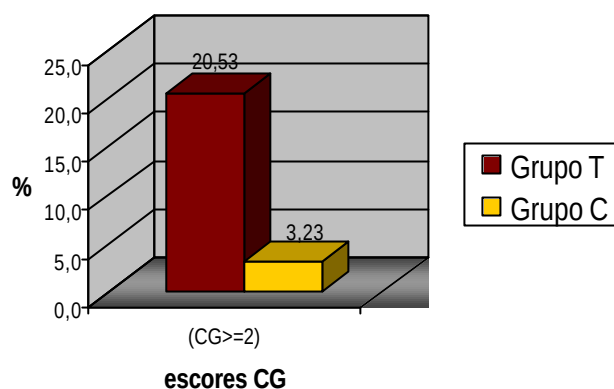


Gráfico 1: Porcentagens dos sítios com $CG \geq 2$ para os grupos teste (T) e controle (C)

A sumarização dos valores do teste Z para comparação das proporções dos dados das variáveis periodontais de ambos os grupos pode ser observada na Tabela 2. A comparação das variáveis periodontais entre os grupos teste e controle foi realizada por meio de análise estatística do teste Z (nível de significância a 5%, $p < 0,05$) para comparação de proporções (Zar, 1999).

A distribuição das frequências relativas para os índices de placa e gengival dicotomizados está apresentada nos Gráficos 1 e 2 respectivamente (Anexos F e G). A aplicação do teste Z mostrou diferença não significativa a 5% de significância para esses índices entre os grupos teste e controle tendo a maior frequência dos escores (2-3) sido observada para o índice de placa no grupo teste e para o índice gengival no grupo controle (Gráficos 2 e 3).

Tabela 2: Valores do teste Z para a comparação das proporções das variáveis periodontais entre os grupos teste e controle.

VARIÁVEIS	escores e intervalos	valores Z
		Teste X Controle
CG	< 2	-2.32*
	≥ 2	2.32*
IP	0-1	-1.22
	2-3	1.24
IG	0-1	0.67
	2-3	-0.79
PS	<3 mm	-1.21
	3 mm e 4 mm	0.57
	≥ 5mm	1.19
NIC	<3 mm	-2.68*
	3 mm e 4 mm	2.05*
	≥ 5 mm	1.31
SS	0	-1.61
	1	1.62

diferença significativa: * $p < 0.05$, $Z = \pm 1.96$

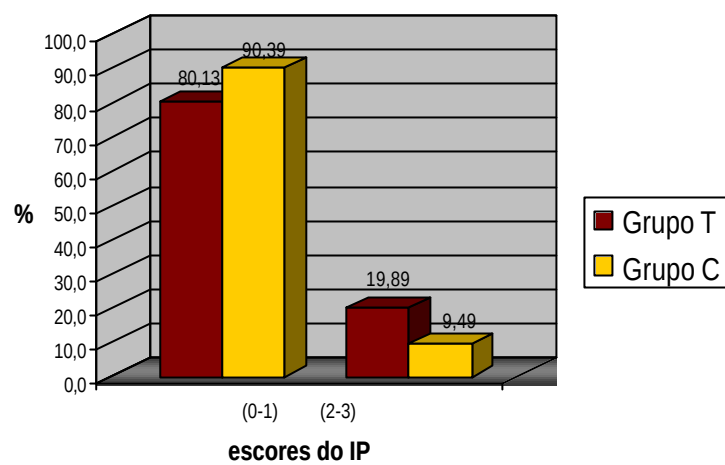


Gráfico 2: Porcentagens dos sítios com IP dicotomizado (0-1), (2-3) para os grupos teste (T) e controle (C)

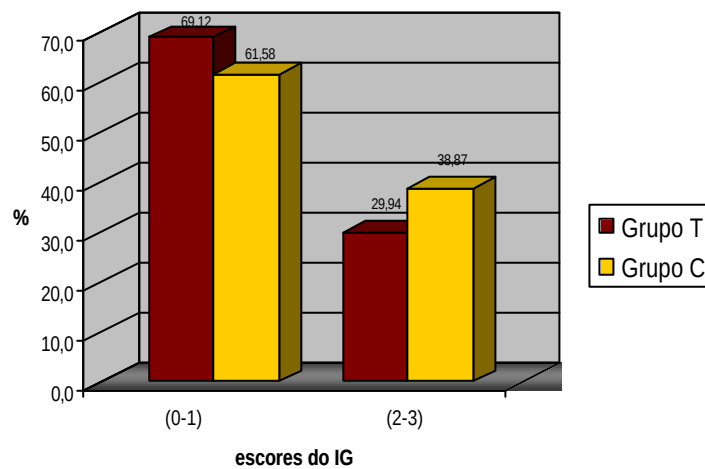


Gráfico 3: Porcentagens dos sítios com IG dicotomizado (0-1), (2-3) para os grupos teste (T) e controle (C)

A profundidade de sondagem mostrou diferença não significativa a 5% de significância em nenhum dos intervalos ($p < 0,05$) entre os grupos teste e controle (Gráfico 4, Anexo H), no entanto, para o nível de inserção clínico, o teste Z mostrou diferença estatisticamente significativa para o intervalo com perda de inserção leve (< 3 mm) e perda moderada (3 mm e 4 mm). O intervalo com perda de inserção severa (≥ 5 mm) não apresentou diferença estatística entre os grupos teste e controle (Gráfico 5, Anexo I).

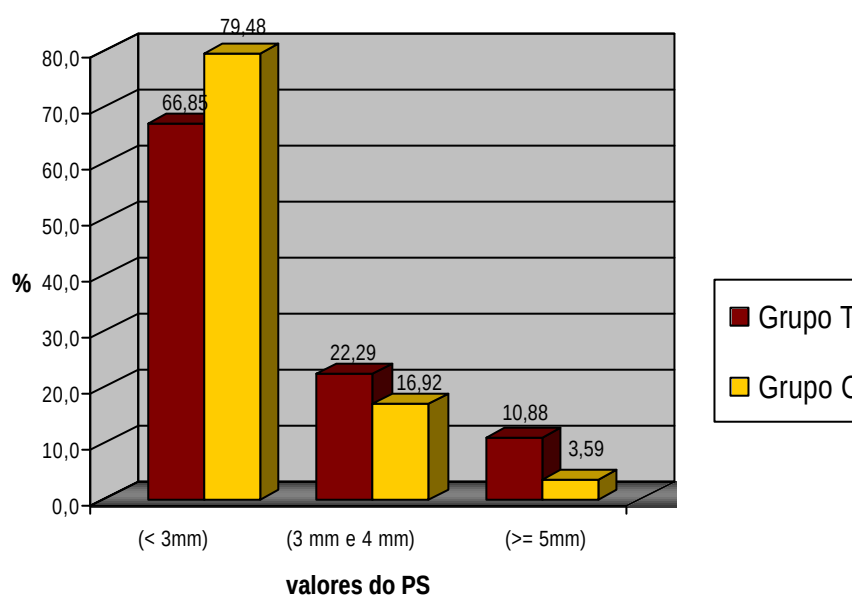


Gráfico 4: Porcentagens dos sítios com PS < 3 mm, PS 3mm e 4 mm e PS ≥ 5 mm para os grupos teste (T) e controle (C)

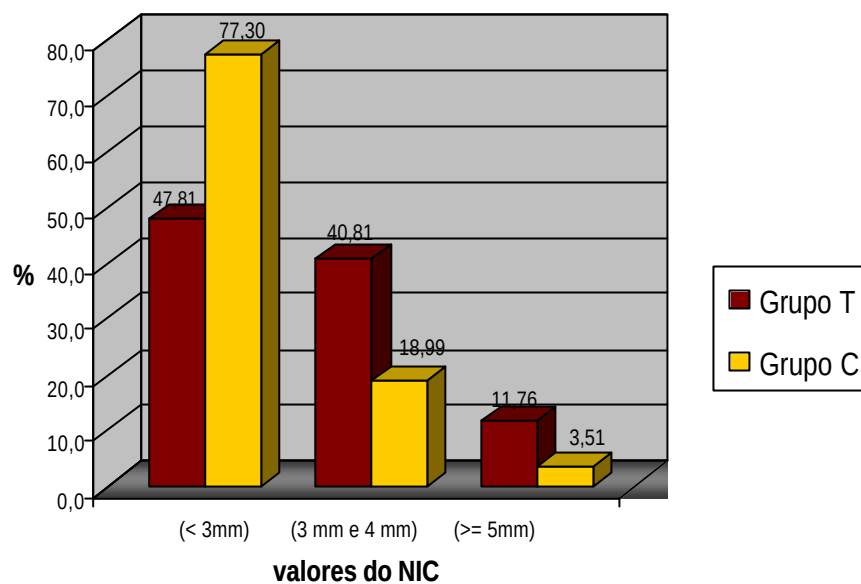


Gráfico 5: Porcentagens dos sítios com NIC < 3mm, NIC 3mm e 4 mm e NIC ≥ 5 mm para os grupos teste (T) e controle (C)

O sangramento à sondagem foi outra variável que não apresentou diferença significativa a 5% de significância ($p < 0,05$) quando da aplicação do teste Z entre os grupos teste e controle (Gráfico 6, Anexo J).

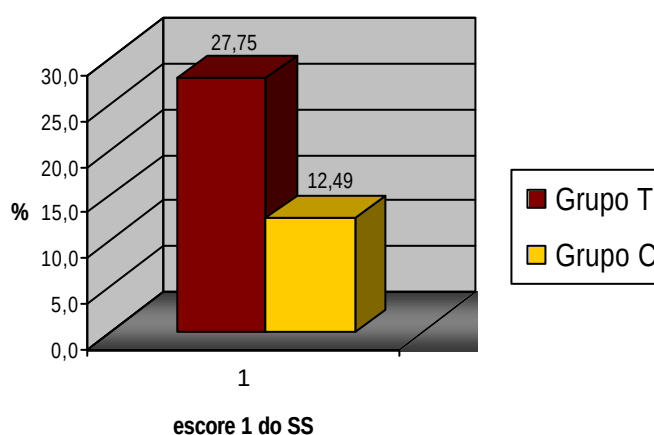


Gráfico 6: Porcentagens dos sítios com sangramento à sondagem para os grupos teste (T) e controle (C)

A Tabela 3 mostra a análise de correlação entre o grau de severidade do crescimento gengival e as variáveis demográficas. Os coeficientes de Correlação de Spearman não apresentaram correlação entre o grau de severidade do crescimento gengival ($CG \geq 2$) e as variáveis demográficas de idade e sexo do paciente: foram não significativos tanto para o grupo teste quanto para o grupo controle (Anexo M). As variáveis farmacológicas (dose e tempo de uso da nifedipina) também não apresentaram correlações significativas com o grau de severidade do crescimento gengival (Anexo N).

Tabela 3: Valores do teste de Correlação de Spearman entre o grau de severidade do crescimento gengival ($CG \geq 2$) e as variáveis demográficas e farmacológicas para os grupos teste e controle.

VARIÁVEIS	TESTE <i>Valor de t</i>	CONTROLE <i>Valor de t</i>
Idade	-1.0383	0.6456
Sexo	1.4074	1.4520
Dose	0.3986	-
Tempo de uso	0.5574	-

Correlação de Spearman
diferença significativa: $*p < 0.05$, t (tabelado) = ± 2.035

Na Tabela 4 pode-se observar que a variável periodontal de índice de placa apresentou correlação significativa com o grau de severidade do crescimento gengival somente para o grupo controle. Porém, com base nos resultados dos testes de correlação de Spearman, houve correlação significativa entre o índice gengival e o grau de crescimento gengival e entre este e o sangramento à sondagem, tanto para o grupo teste como para o grupo controle (Anexo O).

A Correlação de Spearman aplicada entre o grau de severidade do crescimento gengival e a profundidade de sondagem mostrou-se estatisticamente significativa para o grupo teste. Para o grupo controle houve correlação nos intervalos <3 mm e 3 mm e 4 mm. Houve correlação entre o grau de severidade do crescimento gengival e o nível de inserção clínico para o grupo teste. Entretanto, para o grupo controle, não houve correlação entre o grau de severidade do crescimento gengival e o NIC (Anexo O).

Tabela 4: Valores do teste de correlação de Spearman entre o grau de severidade do crescimento gengival ($CG \geq 2$) e as variáveis periodontais para os grupos teste e controle.

VARIÁVEIS PERIODONTAIS		TESTE <i>Valor de t</i>	CONTROLE <i>Valor de t</i>
IP	(2-3)	1.5366	2.6269*
IG	(2-3)	2.9879*	2.5203*
PS	(< 3mm)	-5.4483*	-2.9233*
	(3mm e 4 mm)	4.4462*	2.6914*
	($\geq$ 5mm)	5.4593*	2.1133*
NIC	(< 3mm)	-2.2788*	-1.9358
	(3 mm e 4 mm)	0.6250	1.9852
	($\geq$ 5mm)	4.6975*	1.9970
SS		3.5932*	2.5119*

Correlação de Spearman

diferença significativa: * $p < 0.05$, t (tabelado) = ± 2.035

A análise estatística com o teste Z para a comparação de proporções entre os grupos teste e controle mostrou que não houve diferenças estatísticas para as variáveis

demográficas, farmacológicas e periodontais. O crescimento gengival foi estatisticamente significativo entre ambos os grupos e apresentou correlação com as variáveis periodontais para o grupo teste. No grupo controle, houve correlação entre o crescimento gengival e as variáveis periodontais de índice de placa e gengival , sangramento à sondagem e profundidade de sondagem. As variáveis demográficas e farmacológicas não apresentaram correlação com o crescimento gengival.

6 - Discussão

A doença periodontal é uma doença de etiologia multifatorial e, entre os fatores envolvidos, a presença da placa bacteriana e uma relação de desequilíbrio entre os microorganismos e o hospedeiro são importantes para o seu desenvolvimento. O desequilíbrio da relação microorganismo-hospedeiro pode ser dependente das condições sistêmicas e do tratamento das mesmas. Por outro lado, vale ressaltar que a doença periodontal é sítio-dependente e que os fatores predisponentes ligados ao hospedeiro podem influenciar o seu início, curso e desenvolvimento, visto que a destruição periodontal resulta da interação entre a placa bacteriana e seus produtos metabólicos que geram alterações inflamatórias e imunológicas nos tecidos periodontais (Page & Schroeder, 1976,1981).

O crescimento gengival associado a drogas foi descrito na literatura há mais de 50 anos e, hoje mais de 20 drogas podem ser relacionadas a essa alteração (Rees & Levine). A partir do primeiro relato de crescimento gengival associado a fenitoína, feito por Kimbal em 1939, diversos estudos têm sido desenvolvidos na tentativa de compreensão dos fatores que atuam nesse processo.

As pesquisas realizadas em pacientes sob terapia com nifedipina datam da década de 90, com a descrição dos primeiros relatos de casos de crescimento gengival de aspecto lobular, de características clínicas e histológicas semelhantes ao crescimento gengival induzido por fenitoína (Lederman et al.; Ramon et al.). Além da análise das características clínicas e histológicas, Van der Wall et al., em 1985, observaram a relação da inflamação periodontal com o crescimento da gengiva e enfatizaram a

necessidade de pesquisas científicas para o embasamento do mecanismo do crescimento gengival associado à nifedipina.

A idade média dos pacientes para o grupo teste foi de 69,5 anos e para o grupo controle foi de 40,5 anos (Tabela 1). A diferença entre as médias de idade para ambos os grupos pode ser justificada pelo tipo de paciente que fazia parte da amostra. Os pacientes do grupo teste, portadores de alterações cardiovasculares, eram pessoas mais idosas. Em contrapartida, os pacientes do grupo controle eram pessoas mais jovens, características dos pacientes que mais comumente procuraram por atendimento na Clínica de Periodontia da FOAr-UNESP. Vale ressaltar que uma das condições para o ingresso na pesquisa era a participação voluntária, o que leva as pessoas mais jovens a um maior interesse pelo mesmo. Neste estudo, a variável idade do paciente não apresentou relação com o processo do crescimento gengival, resultado este semelhante dos estudos de King et al.; Nery et al.; Tavassoli et al.; Ellis et al.. Entretanto, de acordo com Thomason et al.; Nakou et al. e James et al., pacientes jovens apresentam maior prevalência de crescimento gengival. Talvez a influência do medicamento em pacientes jovens altere o metabolismo andrógeno (Sooriymorthy et al.), atingindo os fibroblastos gengivais o que aumenta a propensão ao crescimento gengival (Seymour et al., 1996 e 2000).

Houve maior número de pacientes do sexo masculino no grupo teste em relação ao grupo controle (22:6); no entanto, o crescimento gengival foi mais prevalente para o sexo feminino em ambos os grupos (63,63% para o grupo teste e 76,92% para o grupo controle - Tabela 1, Anexos 2). Embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa, esses resultados não coincidem com dos estudos de Barak et al.;

Thomason et al.; Tavassoli et al.; Ellis et al. e James et al., os quais demonstraram que o crescimento gengival foi mais prevalente para o sexo masculino. A aplicação do teste de Spearman não revelou correlação entre o sexo do paciente e a presença do crescimento gengival, o que está de acordo com os resultados de King et al. e Margiotta et al.. Segundo Seymour et al. (2000), há evidências de que pacientes do sexo masculino sob terapia com nifedipina e ciclosporina são mais propensos a maior prevalência e maior severidade do crescimento gengival do que pacientes do sexo feminino. Todavia, a relação entre o crescimento gengival e o sexo do paciente agindo como co-fator hormonal não foi ainda esclarecida

Segundo Seymour et al.(2000), a dose do medicamento apresenta-se como um fraco indutor para o crescimento gengival. No presente estudo, a dose da nifedipina não apresentou correlação com o crescimento gengival (Tabela 3), concordando com os estudos de Thomason et al; King et al.; Bullon et al.; Nery et al.; Nakou et al.. O tempo de uso da nifedipina também não apresentou correlação com o crescimento gengival (King et al.; Bullon et al.; Nery et al.; Nakou et al.; Ellis et al.), discordando dos resultados dos estudos de Barak. et al.; Thomason et al.; Tavassoli et al.; Miranda et al.. Talvez a severidade do crescimento gengival não tenha sido até hoje adequadamente associada às variáveis farmacológicas porque provavelmente os eventos que determinam o Crescimento Gengival dependam muito mais de fatores locais do que do nível plasmático da droga circulante. Há indícios de que os metabólitos da droga concentrados no tecido gengival interajam com os mediadores químicos da inflamação

determinando os estímulos aos quais os fibroblastos são responsivos, passando a sintetizar enzimas inativas ou em pequenas quantidades, desequilibrando a homeostasia local, o que acaba resultando no crescimento gengival clinicamente observável. Porém, Seymour et al. (2000). relataram que o método de avaliação mais apropriado para o estudo da influência das variáveis farmacológicas, isto é a dose e o tempo de uso da droga, é a coleta de sangue do paciente, por fornecer uma leitura mais precisa da interação dose do medicamento/crescimento gengival.

As variáveis periodontais são consideradas os mais importantes fatores de risco no crescimento gengival associado à nifedipina (Seymour et al., 2000). As variáveis periodontais avaliadas para os grupos teste e controle foram: índice de placa, índice gengival, profundidade de sondagem, nível de inserção clínico, sangramento à sondagem. O estudo comparativo dessas mesmas variáveis aplicando-se o teste Z entre ambos os grupos e, o efeito destas sobre o crescimento gengival forneceram subsídios para a avaliação dos fatores de risco envolvidos neste processo, os quais serão discutidos a seguir.

Segundo Seymour et al.(2000), a presença de placa bacteriana, avaliada pelo índice de placa, é um importante fator de risco para o crescimento gengival em pacientes usuários de nifedipina. Todavia, no presente estudo, o índice de placa não apresentou correlação com o crescimento gengival para o grupo teste, e o grupo controle, apesar de não apresentar diferença estatística em relação ao grupo teste (Tabela 2), apresentou correlação com o crescimento gengival (Tabela 4). Estes resultados justificam o crescimento gengival no grupo controle, visto que a presença da placa bacteriana que pode influenciar o desenvolvimento de um crescimento gengival

inflamatório. Os resultados deste trabalho concordam com os de outros trabalhos (Barclay et al.; Margiotta et al.; Tavassoli et al.) e podem ser justificados pelo fato de que os escores de placa nesses pacientes foram momentaneamente menores, devido a uma possível melhora na higiene bucal prévia ao exame periodontal.

A inflamação gengival, avaliada pelo índice gengival e pelo sangramento à sondagem, não foi estatisticamente diferente entre os grupos teste e controle. Todavia, o teste de correlação de Spearman mostrou associação tanto do índice gengival como do sangramento à sondagem com o grau de severidade do crescimento gengival, sendo essa associação mais forte para o grupo teste (Tabela 4). Essa correlação pode justificar a influência destas variáveis periodontais sobre o crescimento gengival. A inflamação gengival é considerada um dos mais importantes fatores de risco na expressão do crescimento gengival em relação aos bloqueadores dos canais de cálcio, em particular a nifedipina (Seymour et al., 2000). O índice gengival deste estudo apresentou resultados semelhantes aos dos estudos de Barclay et al.; King et al. e Miranda et al.. Os resultados para sangramento à sondagem foram similares aos estudos de Tavassoli et al. e Nakou et al.; todavia, no estudo de Margiotta et al., não houve correlação entre sangramento à sondagem e crescimento gengival.

Nakou et al. avaliaram a microflora subgengival de pacientes sob terapia com nifedipina e concluíram que as variáveis periodontais índices de placa e gengival, associados ao aumento da profundidade de sondagem, estão relacionados com o grau de severidade do crescimento gengival e favorecem o desenvolvimento de bactérias anaeróbias. No presente, estudo a variável periodontal profundidade de sondagem não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos teste e controle. O

crescimento gengival apresentou correlação com o aumento da profundidade de sondagem para ambos os grupos (Tabela 4). Estes resultados concordam com os estudos de Barclay et al.; Thomason et al.; King et al.; Ellis et al.; Thomason et al.; Nakou et al.; Miranda et al., nos quais o crescimento gengival apresentou-se associado ao aumento na profundidade de sondagem.

King et al.¹⁰ avaliaram o NIC em pacientes sob terapia com nifedipina e concluíram que esta não foi uma variável relacionada com o Crescimento Gengival. Entretanto no presente estudo, o NIC apresentou correlação com o Crescimento Gengival no grupo teste para os intervalos de perda de inserção leve e severa, que indicam crescimento gengival pela ação do medicamento e associação deste efeito com a inflamação periodontal respectivamente. No grupo controle, o NIC não apresentou correlação com o CG. O teste Z mostrou diferenças estatisticamente significativas entre ambos os grupos. No caso de perda de inserção moderada (NIC 3 mm e 4 mm), esse crescimento não foi caracterizado como significativo de acordo com os critérios de análise das variáveis periodontais, que em nosso estudo considerou a presença do crescimento gengival significativo com os escores ≥ 2 . Devido à escassez na literatura, de estudos transversais que avaliam o NIC em pacientes sob terapia com drogas associados ao Crescimento Gengival podemos constatar que a avaliação desta variável apresenta indicação mais apropriada em estudos de acompanhamento clínico ou estudos longitudinais, onde pode ser feito uma avaliação da progressão da doença periodontal.

O Crescimento Gengival foi estatisticamente significativo entre os grupos teste e controle. A prevalência no grupo controle (23%) pode ser em decorrência de uma reação inflamatória, justificada pela influência das variáveis periodontais (IP,IG,SS e

PS). A prevalência do Crescimento Gengival do grupo teste (68%) pode ser justificada pelo efeito colateral de indução do medicamento no tecido gengival, influenciada pelo perfil da amostra, que era composta por pessoas mais idosas, com comprometimento sistêmico (doenças cardiovasculares), de classe econômica baixa e talvez desmotivados com a sua saúde bucal, nas quais a presença da inflamação periodontal pode exacerbar este crescimento gengival.

7 - Conclusão

- O crescimento gengival associado ao uso da nifedipina foi identificado como efeito colateral em pacientes, com prevalência de 68% na amostra estudada.
- As variáveis demográficas (sexo e idade do paciente) e as variáveis farmacológicas (dose e tempo de uso da nifedipina) não apresentaram relação com o crescimento gengival.
- Embora o índice de placa não tenha apresentado correlação com o crescimento gengival, esta correlação foi apresentada pelas outras variáveis periodontais (índice gengival, profundidade de sondagem e nível de inserção clínico, sangramento à sondagem).
- A variável periodontal de inflamação gengival a apresentou influência progressão do crescimento gengival associado ao uso da nifedipina.

8 - Referências bibliográficas (*)

ANGELOPOULOS, A.P., GOAZ, P.W. Incidence of diphenylhydantoin gingival hyperplasia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v.34, p.898-906, 1972.

BARCLAY, S. et al. The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.*, v.19, p.311-4, 1992.

BARAK, S., ENGELBERG, I.S., HISS, J. The incidence and severity of nifedipine-induced gingival hyperplasia. *J. Clin. Periondotol.*, v.58, p.639-42, 1987.

BARTOLD, P.M. Cyclosporine and gingival overgrowth. *J. Oral Pathol.*, v.16, p.463-8, 1988.

BULLON et al. Clinical assessment of gingival hyperplasia in patients treated with nifedipine. *J. Clin. Periodontol.*, v.21, p.256-9, 1994.

BURKES E.JJR. et al. Nifedipine-induced gingival hyperplasia. *J. Tenn. Dent. Assoc.*, v.3, n. 2, p.35-7, 1992.

BUTLER, R.T., KALKWARF, K.L., KALDAHL, W.B. Drug induced gingival hyperplasia: phenytoin, cyclosporin and nifedipine. *J. Am. Dent. Assoc.*, v.114, p.56-60, 1987.

(*) UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA. Coordenadoria Geral de Bibliotecas, Editora UNESP. *Normas para publicações da UNESP*. São Paulo: Editora UNESP, 1994. 4v., v.2. Referências bibliográficas

CARRANZA, F.A., NEWMAN, M.G. Gingival enlargement. In: *Clinical periodontology*. 8. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. p.233-49.

DALEY,T.D., WYSOCKI G.P. Cyclosporin therapy: its significance to the periodontist. *J. Periodontol.*, v.55, p.708-12, 1984.

DESAI, P., SILVER, J.G. Drug-induced gingival enlargements. *J. Can. Dent. Assoc.*, v.64, p.263-8, 1998.

ELLIS, J.S. et al. Periodontal variables affecting nifedipine sequestration in gingival crevicular fluid. *J. Periodontal Res.*, v.30, p.272-6, 1995.

ELLIS, J.S. et al. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community- based study. *J. Periodontol.*, v. 70, p.63-7, 1999.

EMILY, E.H. Prevention and treatment considerations in patients with drug-induced gingival enlargement. *Curr. Opin. Periodontol.*, v.4, p.59-63, 1997.

FATTORE, L., BREDFELT, G., DOHERTY-GREENBERG, J.M. Gingival hyperplasia: a side effect of nifedipine and diltiazem. *Spec. Care Dentist.*, v.11, p.107-9, 1991.

GREENE, J.C., VERMILLION, J.R. The simplified oral hygiene index. *J. Am. Dent. Assoc.*, v.68, p.7-13, 1964.

HANCOCK, R.H., SWAN, R.H. Nifedipine-induced gingival overgrowth. Report of a case treated by controlling plaque. *J. Clin. Periodontol.*, v.19, p.12-4, 1992.

HARRIS, T.H., EWART, J.R. Complications following the use of sodium diphenylhydantoinate (dilantin) therapy. *J. Okla. State. Med. Assoc.*, v.35, p.365, 1942.

HASSEL, T.M. et al. Phenyntoin induced gingival overgrowth in institutionalized epileptics. *J. Clin. Periodontol.*, v.11, p.242-53, 1984.

HENRY, P.D. Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem. *Am. J. Cardiol.*, v.46, p.1047-58, 1980.

HEUPLER, F.A., PROUDFIT, W.L. Nifedipine therapy for refractory coronary arterial spasm. *Am. J. Cardiol.*, v.44, p.798-803, 1979.

IGLÉS, E.; ROSMANN. J.A.; CAFESSE, R.G. New clinical index for drug-induced gingival overgrowth. *Quintessence. Int.*; v.30, p.467-73, 1999.

INTERNATIONAL SOCIETY AND FEDERATION OF CARDIOLOGY WORKING GROUP. Classification of calcium antagonists for cardiovarcular diseases. *Am. J. Cardiol.*, v.60, p.630-2, 1987.

JAMES, J.A., LINDEN, G.J. Nifedipine-induced gingival hyperplasia. *Dent. Update*, p.440-1, 1992.

JAMES, J.A. et al. The calcium channel blocker used with cyclosporin has an effect on gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.*, v.27, p.109-15, 2000.

JORGENSEN, M.G. Prevalence of amlodipine-related gingival hyperplasia. *J. Periodontol.*, v.68, p.676-8, 1997.

KIMBAL, O.P. The treatment of epilepsy with sodium diphenylhydantoin. *J. Am. Med. Assoc.*, v.112, p.1244-5, 1939.

KING, N.G. et al. Gingival hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporin A and calcium antagonists. *J. Clin. Periodontol.*, v.20, p.286-93, 1993.

LEDERMAN, D. et al. Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v.57, p.620-2, 1984.

LISTGASTEN, M.A. Periodontal probing: what does it mean? *J. Periodontol.*, v.7, p.167-76, 1980.

LIVINGSTON, S. The medical treatment of epilepsy: managing side effects of anti-epileptic drugs. *Pediatr. Ann.*, v.8, p.261-6, 1970.

LOE, H. The gingival index, the plaque index and the retention index system. *J. Periodontol.*, v.38, p.610-6, 1967.

LOE, H., SILNESS, J. Periodontal disease in pregnancy.. Prevalence and severity. *Acta Odontol. Scand.*, v.21, p.533-51, 1963.

LOMBARDI, T. et al. Felodipine induced gingival hyperplasia: a clinical and histologic study. *J. Oral Med.*, v.20, p.89-92, 1991.

MACGAW, T., LAM, S., COATES, J. Cyclosporin-induced gingival overgrowth: correlation with dental plaque scores, gingivitis scores and cyclosporin levels serum and saliva. *Oral. Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v.64, p.293-7, 1987.

MACGAW, W.M.T., PORTER, H. Cyclosporin-induced gingival overgrowth: an ultrastructural stereologic study. *Oral. Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v.64, p.293-7, 1988.

MARGIOTTA, V. et al. Cyclosporin and nifedipine-induced gingival overgrowth in renal transplant patients: correlations with periodontal and pharmacological parameters and HLA-antigens. *J. Pathol. Med.*, v.25, p.128-34, 1996.

- MATSUMOTO H. et al. Comparative study of calcium-channel blockers on cell proliferation, DNA and collagen syntheses, and EGF receptors of cultured gingival fibroblasts derived from human nifedipine, nicardipine and nisoldipine responders. *J. Oral Sci*, v.43, p. 261-68, 2001.
- MILLER, C.S., DAMM, D.D. Incidence of verapamil-induced gingival hyperplasia in dental population. *J. Periodontol.*, v.63, p.453-6, 1992.
- MIRANDA, J. et al. Prevalence and risk of gingival enlargement induced by channel blockers. *Int. Dent. J.*, v.48, p. 450, 1998. (Abstract).
- MIRANDA, J. et al. Prevalence and risk of gingival enlargement in patients treated with nifedipine. *J. Periodontol.*, v.72, p. 605-11, 2001.
- MÜHLEMANN, H.R., SON, S. Gingival sulcus bleeding - a leading symptom in initial gingivitis. *Helv. Odontol. Acta*, v.12, p.107-13, 1971.
- NAKOU, M. et al. Subgingival microflora associated with nifedipine-induced gingival overgrowth. *J. Periodontol.*, v.69, p.664-9, 1998.
- NERY, E.B. et al. Prevalence of nifedipine-induced gingival hyperplasia. *J. Periodontol.*, v.66, p.572-8, 1995.

NISHIKWA, S. et al. Nifedipine-induced gingival hyperplasia: a clinical and vitro study. *J. Periodontol.*, v.62,p.30-5, 1991.

O'LEARY, T.D., DRAKE, R.B. NAYLOR, J.E. The plaque control record. *J. Periodontol.*, v.43, p.38-41, 1972.

PAGE, R.C., SCHROEDER, H.E. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. *Lab. Invest.*, v.33, p.235-48, 1976.

PAGE, R.C., SCHROEDER, H.E. Current status of host response in chronic marginal gingivitis. *J. Periodontol.*, v.52, p.477-91, 1981.

QUIGLEY, G.A., HEIN, J.W. Comparative classifying efficiency of normal and power brushing. *J. Am. Dent. Assoc.*, v. 65, p. 26-9, 1962.

RAMFJORD, S.P. Indices for prevalence and incidence of periodontal disease. *J. Periodontol.*, v.30, p.51-9, 1959.

RAMON, Y. et al. Gngival hyperplasia caused by nifedipine - a preliminary report. *Int. J. Cardiol.*, v.5, p.195-204, 1984.

REES, T.D., LEVINE, R.A. Systemic drugs as risk factor for periodontal disease initiation and progression. *Compend. Contin. Educ. Dent.*, v.16, n. 1, p.20-41, 1995.

RUSSEL, A.L. A system of classification and scoring for prevalence surveys of periodontal disease. *J. Dent. Res.*, v.35, p. 350-9, 1956.

SAXER, U.P., MÜHLEMANN, H.R. Motivation und Aufklärung. *Schweiz. Mschr. Zahnheilk.*, v.85, p.905-19, 1975.

SEYMOUR, R.A., HEASMAN, P.A. Drugs and the periodontium. *J. Clin. Periodontol.*, v.15, p.1-16, 1988.

SEYMOUR, R.A., ELLIS, J.S., THOMASON, J.M. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth *J. Clin. Periodontol.*, v.27, p.217-23, 2000.

SEYMOUR, R.A., SMITH, D.G., TURNBULL, D. The effects of phenytoin and sodium valproate on the periodontal health of adult epileptic patients. *J. Clin. Periodontol.*, v.12, p.413-9, 1985.

SEYMOUR, R.A., THOMASON, J.M, ELLIS, J.S. The pathogenesis of drug induced gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.*, v.23, p.165-75, 1996.

SEYMOUR, R.A. et al. Amlodipine induced gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.*, v.21, p.281-3, 1994.

SILNESS, J., LOE, H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol. Scand.*, v.24, p.747-9, 1964.

- SOORYAMOORTHY, M. et al. Androgen metabolism in gingival hyperplasia induced by nifedipine and cyclosporin. *J. Periodont. Res.*, v. 25, p. 25-30, 1990.
- TAVASSOLI, S. et al. The Clinical of nifedipine on periodontal status. *J. Periodontol.*, v.69, p.108-12, 1998.
- THOMASON, J.M., KELLY, P., SEYMOUR, R.A. The distribution of gingival overgrowth in organ transplant patients. *J. Clin. Periodontol.*, v.23, p.367-71, 1996.
- THOMASON, J.M., SEYMOUR, R.A., RICE, N. Nifedipine: the prevalence and severity of cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.*, v. 20, p.37-40, 1993.
- THOMASON, J.M. et al. Iatrogenic gingival overgrowth in cardiac transplantation., *J. Clin. Periodontol.*, v. 66, p.742-6, 1995.
- VAN DER VELDEN, U. Probing force and the relationship of the probe tip of the periodontal tissues. *J. Clin. Periodontol.*, v. 6, p.106-14, 1979.
- VAN DER WALL, E.E., TUINZING, D.B, HES, J. Gingival hyperplasia induced by nifedipine, an arterial vasodilating drug., *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v.60, p.38-40, 1985.

WYSOCKY, G., GRETIZINGER, H., LAUPACIS, A.E. Fibrous hyperplasia of the gingiva: a side effect of ciclosporin A therapy. *Oral Surg. Oral. Med. Oral Pathol.*, v.55. p.274-8, 1983.

ZANINI, A. et al. *Guia de medicamentos*. 2. ed. São Roque: Ipex Comercial Editora, 1997/1998. 1179p.

ZAR, J.H. *Biostatistical Analysis*, Prentice Hall, 4 ed N.J., 1999 850 p.

Anexo A**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Por este instrumento particular, declaro para os devidos efeitos éticos e legais, que eu _____, nacionalidade _____, profissão _____, RG _____, C.I.C. _____, residente e domiciliado à rua _____, na cidade de _____, Estado _____, com consciência dos procedimentos a que vou me submeter para o diagnóstico e tratamento da doença periodontal, presente na cavidade bucal, acrescido do sigilo éticos e privacidade garantidos pelas instituições responsáveis e seus devidos pesquisadores, concordo que:

- 1 Recebi todas as informações sobre minha participação nesse experimento, possuindo plena liberdade para me abster em participar da referida pesquisa a qualquer momento.
- 2 Esclareço também que fui amplamente informado sobre os benefícios (instrução sobre técnicas de higiene oral e efetuação do tratamento periodontal básico), bem como da ausência de riscos, aos quais estou me submetendo durante o desenvolvimento da pesquisa. Tenho consciência de que o meu consentimento não exime a responsabilidade do profissional que está executando a pesquisa.
- 3 Autorizo para os devidos fins, o uso, a divulgação e publicação dos dados e resultados obtidos do relatório geral da pesquisa a qual estou em concordância.
- 4 Fui esclarecido pela pesquisadora, quanto aos efeitos colaterais do medicamento bloqueador do canal de cálcio que faço uso, dentre eles, o crescimento gengival, e quanto a possibilidade de averiguar e/ou prevenir por meio de higienização bucal adequada.
- 5 Esclareço ainda que tomei consciência de todos os procedimentos a serem realizados durante o desenvolvimento da pesquisa: documentação fotográfica e procedimentos de exame periodontal (registro dos índices de placa e gengival, profundidade de sondagem, nível de inserção e índice de crescimento gengival). Todas estas normas estão de acordo com o Código de Ética Profissional Odontológica, segundo a resolução C.F.º 179/93, e com a Declaração de Helsinque II.

Portanto, uma vez tendo lido e entendido tais esclarecimentos, dato e assino esse formulário de consentimento, informando estar de pleno acordo com o teor do presente termo.

Araraquara, ____ de _____ de 200__

Assinatura do paciente

Assinatura do pesquisador responsável

Anexo B**FICHA CLÍNICA****Paciente nº** _____**FICHA CLÍNICA****IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE**

Nome: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Idade _____ Sexo: M ☐ F ☐

Residência: _____ Telefone _____

Cidade: _____ Profissão: _____ Est. Civil _____

ANAMNESE**1- Condições sistêmicas**

Doenças sistêmicas anteriores: _____

Doenças sistêmicas presentes: _____

Está em tratamento médico no momento? _____ Por quê? _____

Usa algum tipo de medicamento? _____

Qual? (Especificar tipo, dose e tempo de uso)

TIPO	DOSE	TEMPO (meses)

Já houve mudanças na dose da nifedipina? _____ Qual? _____

Faz uso combinado de drogas anti-hipertensivas? _____

Qual? _____

Há quanto tempo fez uso de antibióticos? _____ Qual? _____

Teve sensibilidade com algum medicamento? _____ Qual? _____

Anestésicos? _____ Qual? _____

Ciclo menstrual normal? Sim ☐ Não ☐ Presença de estado gestacional? Sim ☐ Não ☐
 Meses?____Usa anticoncepcional? Sim ☐ Não ☐ Qual? _____
 Faz reposição hormonal?_____ Há quanto tempo?_____ Tipo?_____
 Fumante? Sim ☐ Não ☐ Há quanto tempo?_____ Frequência _____
 Ex-fumante? Sim ☐ Não ☐ Há quanto tempo?_____ Frequência _____
 Período em que fumou? _____ Peso normal? _____

2- Condições periodontais

Tem conhecimento de ser portador de doença gengival? _____
 Há quanto tempo?_____ Já fez algum tratamento? _____
 Qual? _____ Há quanto tempo? _____
 A gengiva sangra com facilidade? Sim ☐ Não ☐
 Sente os dentes inseguros? Sim ☐ Não ☐
 Sente dor nos dentes? Sim ☐ Não ☐
 Sente mau gosto na boca? Sim ☐ Não ☐
 Halitose? Sim ☐ Não ☐
 Os alimentos ficam presos entre os dentes? Sim ☐ Não ☐
 Região : _____
 É difícil escovar os dentes? Sim ☐ Não ☐
 Sente dor quando escova Sim ☐ Não ☐
 Região? _____
 Quantas vezes escova os dentes? _____ Qual o tipo de escova? _____
 Como escova os dentes? _____ Usa fio dental? _____

OBS:

Assinatura do Paciente: _____ Data: ____/____/____

CRESCIMENTO GENGIVAL

Índice de Crescimento Gengival (CG, IGLÉS et al,1999)

[illegible][illegible]

Anexo C

Aplicação do teste Z para as variáveis demográficas de idade e sexo do paciente entre os grupos teste e controle

APLICAÇÃO DO TESTE Z - VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS

		IDADE		SEXO			
	TESTE	CONTROLE		TESTE	CONTROLE		
1		68	30	M	F		
2		65	36	F	F		
3		47	38	F	F		
4		58	49	M	F		
5		65	34	M	F		
6		56	57	M	F		
7		65	34	M	F		
8		60	39	F	F		
9		56	49	F	F		
10		80	46	M	F		
11		53	49	F	F		
12		40	32	M	M		
13		46	45	M	F		
14		57	38	M	F		
15		41	30	F	F		
16		73	60	M	F		
17		73	32	F	F		
18		61	39	M	M		
19		69	30	M	M		
20		70	73	M	F		
21		58	30	M	F		
22		66	33	M	F		
23		41	35	M	F		
24		72	37	M	F		
25		52	31	M	F		
26		75	39	M	F		
27		40	37	F	F		
28		45	36	F	F		
29		72	51	F	M		
30		66	35	M	F		
31		52	33	F	M		
32		73	52	F	F		
33		45	32	F	F		
34		43	51	M	M		
35		71	51	M	F		
	IDADE			SEXO			Z =
T	MÉDIA		43	T	M	22	62,85%
	D.P.		2,12132		F	13	37,14%
C	MÉDIA		51	C	M	6	17,14%
	D.P.		14,84924		F	29	82,86%

Anexo D

Variáveis farmacológicas do grupo teste

VARIÁVEIS FARMACOLÓGICAS**DOSE (mg) TEMPO DE USO (m)**

1	40	240		
2	40	120		
3	60	60	DOSE (mg)	
4	60	108	MÉDIA	40
5	60	144	D.P.	11,21224
6	40	24		
7	40	36		
8	40	108	TEMPO DE USO (m)	
9	40	36	MÉDIA	156
10	20	48	D.P.	118,7939
11	40	15		
12	60	36		
13	60	48		
14	40	120		
15	40	60		
16	40	60		
17	40	24		
18	30	24		
19	40	120		
20	30	120		
21	40	120		
22	40	36		
23	40	36		
24	40	288		
25	40	24		
26	40	48		
27	40	6		
28	20	24		
29	10	24		
30	40	60		
31	40	120		
32	40	60		
33	40	48		
34	60	12		
35	40	72		

Anexo E

Aplicação do teste Z para o índice de placa entre os grupos teste e controle

APLICAÇÃO DO TESTE Z

IP - Dicotomizado				
	T	C	T	C
	0,1	0,1	2,3	2,3
1	62,5	75	37,5	25
2	45,83	97,92	54,17	2,08
3	100	99,94	0	0
4	31,25	91,67	68,75	8,33
5	95,83	100	4,17	0
6	97,91	100	2,08	0
7	100	97,92	0	2,08
8	95,84	100	4,16	0
9	54,1	79,91	45,84	20,83
10	58,34	91,67	41,67	8,33
11	97,92	79,17	2,08	20,83
12	68,75	97,91	31,25	2,08
13	65	70,45	35	29,55
14	20,83	100	79,16	0
15	80	50	20	50
16	93,75	95,46	6,25	4,55
17	75	93,75	25	6,25
18	95,84	93,75	4,17	6,25
19	80	91,66	20	8,33
20	97,91	83,34	2,08	16,67
21	79,17	97,91	20,83	2,08
22	100	93,75	0	6,25
23	94,75	100	6,25	0
24	100	100	0	0
25	100	100	0	0
26	95,45	95	4,55	0
27	100	100	0	0
28	81,25	87,5	18,75	12,5
29	62,5	95,84	37,5	4,17
30	66,67	97,91	33,33	2,08
31	85	100	15	0
32	75	33,33	25	66,67
33	91,67	100	8,33	0
34	91,66	100	8,33	0
35	65	72,92	35	27,08
Média =	80,13	90,39	19,89	9,49
Z =	-1,22		1,24	

Anexo F

Aplicação do teste Z para o índice gengival entre os grupos teste e controle

APLICAÇÃO DO TESTE Z

IG - Dicotomizado				
	T	C	T	C
	0,1	0,1	2,3	2,3
1	39,58	27,08	60,42	72,92
2	70,83	79,17	29,17	20,83
3	100	89,59	0	10,42
4	37,5	62,5	62,5	37,5
5	87,5	56,82	12,5	43,18
6	100	77,09	0	22,92
7	70,83	54,16	29,17	45,83
8	83,33	85,43	16,67	14,58
9	33,33	39,58	33,67	60,42
10	58,33	70,84	41,67	29,19
11	100	50	0	50
12	54,17	45,83	45,84	64,17
13	65	27,27	35	72,73
14	41,67	45,83	58,33	54,17
15	40,91	27,08	59,09	72,92
16	89,59	56,82	10,42	43,18
17	58,33	47,92	41,67	52,08
18	83,33	83,33	16,47	16,42
19	75	45,81	25	54,17
20	91,67	50	8,33	50
21	66,67	72,92	33,33	27,88
22	100	62,5	0	37,5
23	93,75	79,16	6,25	20,83
24	95,84	68,75	4,17	31,25
25	87,5	87,5	12,5	12,5
26	86,37	62,5	13,64	37,5
27	62,5	62,5	37,5	37,5
28	47,92	80	52,08	20
29	54,17	68,75	45,83	31,25
30	41,67	66,67	58,33	33,33
31	35	83,33	65	16,67
32	60	33,33	40	66,67
33	41,67	90,63	58,33	9,38
34	75,3	77,08	25	27,92
35	90	37,5	10	62,5
Média =	69,12	61,58	29,94	38,87
Z =	0,67		-0,79	

Anexo G

Aplicação do teste Z para a profundidade de sondagem entre os grupos teste e controle

APLICAÇÃO DO TESTE Z

PS	T C		T C		T C	
	< 3 mm	< 3 mm	3mm e 4 mm	3mm e 4 mm	>= 5mm	>= 5mm
1	41,54	29,41	50,77	47,06	7,69	23,53
2	52,78	75	41,67	23,6	5,56	1,39
3	61,54	100	30,77	0	7,69	0
4	15,63	94,44	45,31	5,56	39,06	0
5	100	89,39	0	10,61	0	0
6	90,28	91,67	9,72	8,33	0	0
7	82,86	97,18	17,14	2,82	0	0
8	36,11	95,83	9,72	4,17	54,17	0
9	55,07	27,08	24,64	52,08	20,29	20,83
10	100	4,17	0	87,5	0	8,33
11	91,67	88,89	8,33	11,11	0	0
12	12,68	88,57	19,72	8,57	67,61	2,86
13	63,33	46,67	36,67	36,67	0	16,67
14	5,71	50	65,71	38,89	28,57	11,11
15	50,77	71,43	30,77	27,14	18,46	1,43
16	76,12	92,31	17,91	7,69	5,97	0
17	67,65	93,06	20,59	6,94	11,76	0
18	98,61	81,16	1,39	17,39	0	1,45
19	86,44	57,81	13,56	20,31	0	21,88
20	73,24	85,19	23,94	14,81	2,82	0
21	48,57	95,83	37,14	4,17	14,29	0
22	17,65	75	52,94	25	29,41	0
23	91,67	100	8,33	0	0	0
24	97,22	95,77	2,78	4,23	0	0
25	100	95,83	0	4,17	0	0
26	83,8	76,27	16,92	22,03	0	1,69
27	79,17	84,72	20,83	15,22	0	0
28	45,71	87,32	34,29	11,27	20	1,41
29	88,89	88,73	11,11	11,27	0	0
30	80,56	95,77	19,44	4,23	0	0
31	30,36	100	32,14	0	37,5	0
32	66,67	68,57	23,33	25,71	10	5,71
33	69,44	100	30,56	0	0	0
34	84,51	98,61	15,49	1,39	0	0
35	93,33	60,29	6,67	32,35	0	7,35
M =	66,85	79,48	22,29	16,92	10,88	3,59
M/100 =	0,67	0,79	0,22	0,17	0,11	0,04
Z =	-1,21		0,57		1,19	

Anexo H

Aplicação do teste Z para o nível de inserção clínico entre os grupos teste e controle

APLICAÇÃO DO TESTE Z

NIC	T		C		T		C		T		C	
	< 3 mm	< 3 mm	< 3 mm	< 3 mm	3mm e 4mm	3mm e 4mm	3mm e 4mm	3mm e 4mm	>= 5mm	>= 5mm	>= 5mm	>= 5mm
1	31,11	56,32			57,78	25,29			11,11	18,39		
2	64,71	90,41			29,41	8,22			5,88	1,37		
3	69,23	95,83			23,08	4,17			7,69	0		
4	22,22	88,89			50	11,11			27,78	0		
5	93,06	92,42			6,94	7,58			0	0		
6	83,58	88,89			16,42	11,11			0	0		
7	58,33	97,22			41,67	2,78			0	0		
8	30,38	97,22			20,25	2,78			49,37	0		
9	25,49	58,33			47,06	37,72			27,45	6,94		
10	26,67	81,94			73,33	18,06			0	0		
11	91,67	84,72			8,33	15,28			0	0		
12	36,17	85,33			12,77	10,67			51,06	4		
13	16,67	34,29			83,33	51,43			0	14,29		
14	0	42,42			67,74	45,45			32,26	12,12		
15	63,16	75			21,05	23,61			15,79	1,39		
16	47,69	90,77			46,15	9,23			6,15	0		
17	37,14	94,44			51,43	5,56			11,43	0		
18	70,83	51,67			45,83	46,67			16,67	1,67		
19	63,64	55,41			36,36	25,68			0	18,92		
20	60,29	37,5			36,76	62,5			2,94	0		
21	24	97,22			56	2,78			0	0		
22	17,86	88,89			46,43	11,11			35,71	0		
23	86,11	94,44			13,89	5,56			0	0		
24	80,28	100			19,72	0			0	0		
25	100	95,83			0	4,17			0	0		
26	17,65	22,5			82,35	75			0	22,5		
27	79,71	88,89			20,29	11,11			0	0		
28	41,54	87,5			36,92	11,11			21,54	1,39		
29	67,65	93,06			32,35	6,94			0	0		
30	12	94,44			88	5,56			0	0		
31	36,99	98,61			34,25	1,39			28,77	0		
32	0	33,33			40	55,56			60	11,11		
33	20,59	92,86			79,41	7,14			0	0		
34	81,94	61,67			18,06	8,33			0	0		
35	15	57,14			85	33,93			0	8,93		
M =	47,81	77,30			40,81	18,99			11,76	3,51		
Z =	-2,68				2,05				1,31			

Anexo I

Aplicação do teste Z para o sangramento à sondagem entre os grupos teste e controle

APLICAÇÃO DO TESTE

Z

SS	T		C	
	0	0	1	1
1	42,25	80,56	57,75	14,44
2	77,78	77,78	22,22	22,22
3	93,94	98,61	6,06	1,39
4	63,89	91,67	36,11	8,33
5	100	69,44	0	30,56
6	91,67	97,22	8,33	2,58
7	97,22	95,83	2,78	4,17
8	56,94	100	43,06	0
9	37,5	83,33	62,5	16,67
10	75	98,61	25	1,39
11	93,06	90,28	6,94	9,72
12	16,67	88,89	83,33	11,11
13	81,94	53,03	18,06	46,97
14	36,11	72,22	63,89	27,78
15	86,36	91,67	13,64	8,33
16	86,11	100	13,89	0
17	55,56	93,06	44,44	6,94
18	100	79,17	0	20,83
19	88,33	75	11,67	25
20	86,11	75,93	13,89	24,07
21	76,67	98,61	23,33	1,39
22	38,89	97,22	61,11	2,78
23	100	100	0	0
24	100	100	0	0
25	100	97,22	0	2,78
26	83,33	88,63	16,67	11,67
27	75,36	91,67	24,64	8,33
28	44,44	95,83	55,56	4,17
29	88,89	98,61	11,11	1,39
30	88,89	97,55	11,11	2,78
31	36,67	100	63,33	0
32	30	38,89	70	61,11
33	66,67	89,58	33,33	10,42
34	95,83	100	4,17	0
35	36,67	52,11	63,33	47,89
M =	72,25	87,38	27,75	12,49
Z =	-1,61		1,62	

Anexo J

Aplicação do teste Z para o crescimento gengival entre os grupos teste e controle

APLICAÇÃO DO TESTE Z

CG	T	C	T	C
	< 2	< 2	>=2	>=2
1	83,33	70,83	16,67	29,17
2	58,33	95,83	41,67	4,17
3	95,45	100	4,55	0
4	41,64	100	58,33	0
5	100	100	0	0
6	100	100	0	0
7	100	100	0	0
8	85,42	100	14,58	0
9	83,33	87,5	16,67	12,5
10	100	100	0	0
11	100	87,5	0	12,5
12	8,33	100	91,67	0
13	85	70,45	15	29,55
14	91,67	100	8,33	0
15	75	100	25	0
16	100	100	0	0
17	70,83	100	29,17	0
18	87,5	100	12,5	0
19	100	100	0	0
20	81,25	100	18,75	0
21	58,33	100	41,67	0
22	66,67	100	33,33	0
23	93,75	100	6,25	0
24	97,92	100	2,08	0
25	87,5	100	12,5	0
26	90,91	100	9,09	0
27	77,08	91,67	22,92	8,33
28	60,42	100	39,58	0
29	100	100	0	0
30	66,67	95,83	33,33	4,17
31	0	100	100	0
32	36	87,5	65	12,5
33	100	100	0	0
34	100	100	0	0
35	100	100	0	0
Média =	79,50	96,77	20,53	3,23
Z =	-2,32		2,32	

Anexo K

Correlação de Spearman entre as variáveis demográficas e o crescimento gengival

IDADE**Correlação de Spearman entre CG(≥ 2) e a Idade para o grupo T****Resultados**

Coeficiente de Spearman (rs)=	-0.1779
t =	-1.0383
(p)=	0.3066
Número de pares =	35

Correlação de Spearman entre CG(≥ 2) e a Idade para o grupo C**Resultados**

Coeficiente de Spearman (rs)=	0.1117
t =	0.6456
(p)=	0.5230
Número de pares =	35

SEXO**Correlação de Spearman entre CG(≥ 2) e Sexo para grupo T****Resultados**

Coeficiente de Spearman (rs)=	0.2380
t =	1.4074
(p)=	0.1686
Número de pares =	35

Correlação de Spearman entre CG(≥ 2) e Sexo para o grupo C**Resultados**

Coeficiente de Spearman (rs)=	0.2450
t =	1.4520
(p)=	0.1559
Número de pares =	35

Anexo L

Correlação de Spearman entre as variáveis farmacológicas e o crescimento gengival

DOSE**Correlação de Spearman entre CG(≥ 2) e Dose para o grupo Teste*****Resultados***

Coeficiente de Spearman (rs)=	0.0692
t =	0.3986
(p)=	0.6927
Número de pares =	35

TEMPO DE USO**Correlação de Spearman entre CG(≥ 2) e Tempo de uso para o grupo Teste*****Resultados***

Coeficiente de Spearman (rs)=	0.0966
t =	0.5574
(p)=	0.5810
Número de pares =	35

Anexo M

Correlação de Spearman entre as variáveis periodontais e o crescimento gengival

IP

Correlação de Spearman entre o CG (≥ 2) e IP (2-3) para o grupos T

Resultados

Coeficiente de Spearman (rs)=	0.2584
t =	1.5366
(p)=	0.1338
Número de pares =	35

Correlação de Spearman entre o CG (≥ 2) e IP (2-3) para o grupo C

Resultados

Coeficiente de Spearman (rs)=	0.4159
t =	2.6269
(p)=	0.0129
Número de pares =	35

IG

Correlação de Spearman entre o CG (≥ 2) e IG (2-3) para o grupo T

Resultados

Coeficiente de Spearman (rs)=	0.4614
t =	2.9879
(p)=	0.0052
Número de pares =	35

Correlação de Spearman entre o CG (≥ 2) e IG (2-3) para o grupo C

Resultados

Coeficiente de Spearman (rs)=	0.4018
t =	2.5203
(p)=	0.0167
Número de pares =	35

Correlação de Spearman entre o CG (≥ 2) e PS ($< 3\text{mm}$) para o grupo T**Resultados**

Coeficiente de Spearman (rs)=	-0.6881
t =	-5.4483
(p)=	0.0000
Número de pares =	35

Correlação de Spearman entre o CG (≥ 2) e PS (3 e 4mm) para o grupo T**Resultados**

Coeficiente de Spearman (rs)=	0.6121
t =	4.4462
(p)=	0.0001
Número de pares =	35

Correlação de Spearman entre o CG (≥ 2) e PS ($\geq 5\text{mm}$) para o grupo T**Resultados**

Coeficiente de Spearman (rs)=	0.6889
t =	5.4593
(p)=	0.0000
Número de pares =	35

Correlação de Spearman entre o CG (≥ 2) e PS ($< 3\text{mm}$) para o grupo C**Resultados**

Coeficiente de Spearman (rs)=	-0.4535
t =	-2.9233
(p)=	0.0062
Número de pares =	35

Correlação de Spearman entre o CG (≥ 2) e PS (3 e 4mm) para o grupo C**Resultados**

Coeficiente de Spearman (rs)=	0.4243
t =	2.6914
(p)=	0.0110
Número de pares =	35

Correlação de Spearman entre o CG (≥ 2) e PS ($\geq 5\text{mm}$) para o grupo C**Resultados**

Coeficiente de Spearman (rs)=	0.3453
t =	2.1133
(p)=	0.0421
Número de pares =	35

NIC**Correlação de Spearman entre o CG (≥ 2) e NIC ($< 3\text{mm}$) para o grupo T****Resultados**

Coeficiente de Spearman (rs)=	-0.3687
t =	-2.2788
(p)=	0.0292
Número de pares =	35

Correlação de Spearman entre o CG (≥ 2) e NIC (3 e 4mm) para o grupo T**Resultados**

Coeficiente de Spearman (rs)=	0.1082
t =	0.6250
(p)=	0.5363
Número de pares =	35

Correlação de Spearman entre o CG (≥ 2) e NIC ($\geq 5\text{mm}$) para o grupo T**Resultados**

Coeficiente de Spearman (rs)=	0.6330
t =	4.6975
(p)=	0.0000
Número de pares =	35

Correlação de Spearman entre o CG (≥ 2) e NIC ($< 3\text{mm}$) para o grupo C**Resultados**

Coeficiente de Spearman (rs)=	-0.3193
t =	-1.9358
(p)=	0.0614
Número de pares =	35

Correlação de Spearman entre o CG (≥ 2) e NIC (3 e 4mm) para o grupo C**Resultados**

Coeficiente de Spearman (rs)=	0.3266
t =	1.9852
(p)=	0.0554
Número de pares =	35

Correlação de Spearman entre o CG (≥ 2) e NIC ($\geq 5\text{mm}$) para o grupo C**Resultados**

Coeficiente de Spearman (rs)=	0.3284
t =	1.9970
(p)=	0.0540
Número de pares =	35

SS**Correlação de Spearman entre o CG (≥ 2) e SS (1) para o grupo T*****Resultados***

Coefficiente de Spearman (rs)=	0.5303
t =	3.5932
(p)=	0.0010
Número de pares =	35

Correlação de Spearman entre o CG (≥ 2) e SS (1) para o grupo C***Resultados***

Coefficiente de Spearman (rs)=	0.4006
t =	2.5119
(p)=	0.0170
Número de pares =	35

SOUSA, C.P. *Avaliação clínica do crescimento gengival em pacientes sob terapia com nifedipina*. Araraquara, 2002. 95p. Dissertação (Mestrado em Periodontia) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar a prevalência e severidade do crescimento gengival em pacientes brasileiros sob terapia com nifedipina, por meio do uso do "Novo Índice Clínico para Crescimento Gengival Induzido por Drogas(Índice DIGO)". O estudo foi realizado em 35 pacientes sob terapia com nifedipina (grupo teste) e em um grupo controle de 35 pacientes. Foram feitos os registros das variáveis demográficas (idade e sexo do paciente), farmacológicas (dose e tempo de uso da nifedipina) e das variáveis periodontais (índice de placa, índice gengival, profundidade de sondagem, nível de inserção clínico, sangramento à sondagem) e do crescimento gengival. O teste Z (nível de significância a 5% e $p < 0.05$) e a correlação de Spearman foram usados para a comparação dos resultados entre os grupos teste e controle. Os resultados mostraram que o crescimento gengival foi observado em 68% dos pacientes e que não houve associação entre o crescimento gengival e as variáveis demográficas e as variáveis farmacológicas. No entanto, houve associação entre o crescimento gengival e as variáveis periodontais, exceto para o índice de placa. Podemos concluir que a inflamação gengival apresentou influência no crescimento gengival associado à nifedipina.

Palavras -chave: Nifedipina, hiperplasia gengival; efeitos adversos

SOUSA, C.P. *Clinical assessment of gingival overgrowth in patients under treatment nifedipine*. Araraquara, 2002. 95p. Dissertação (Mestrado em Periodontia) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the occurrence of nifedipine induced GO in patients and the risk factors associated using a New Clinical Index for Drug Induced Gingival Overgrowth (DIGO) and the relation between The study was carried out with 35 patients under treatment with nifedipine (test group) and 35 patients without treatment (control group). There was assessed the characteristics of demographic (age, gender), pharmacological (dose, time of use), periodontal variables (plaque index, gingival index, probing depth, attachment level, bleeding on probing) and gingival overgrowth of the sample. The test Z (significance level at 5% - $p < 0.05$) and the Spearman correlation were used to compare data in test and control groups. Gingival overgrowth was noticed in 68% of patients. The statistical analyses showed no association between the gingival overgrowth and demographic and pharmacological variables, except for the plaque index. However, there was an association between the gingival overgrowth and periodontal variables. Further, it is possible to conclude that the presence of gingival inflammation was the main factor of risk to promote nifedipine-induced gingival overgrowth.

Key words: Nifedipine; gingival hyperplasia; adverse effects