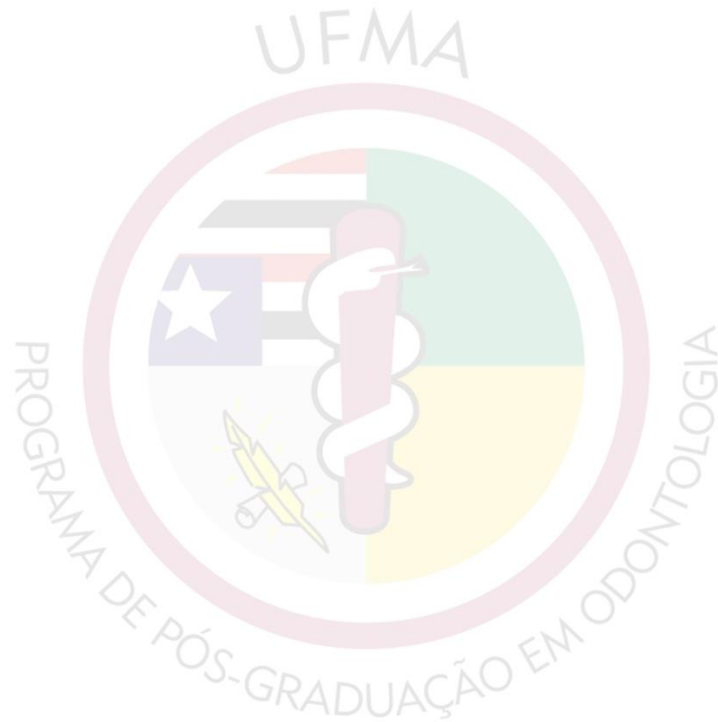




UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
MESTRADO



TRAÇO FALCIFORME É UM FATOR PREDITOR PARA DOENÇAS PERIODONTAIS?



SÃO LUÍS - MA

2014

HALINNA LARISSA CRUZ CORREIA DE CARVALHO

**TRAÇO FALCIFORME É UM FATOR PREDITOR PARA DOENÇAS
PERIODONTAIS?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Soraia de Fátima Carvalho Souza

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Érika Bárbara Abreu Fonseca Thomaz

SÃO LUÍS -MA

2014

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Larissa Cruz Correia de Carvalho, Halinna.

Traço Falciforme é um fator preditor para doenças periodontais / Halinna Larissa Cruz Correia de Carvalho. - 2014.

59 f.

Coorientador(a): Érika Bárbara Abreu Fonseca Thomaz.

Orientador(a): Soraia de Fátima Carvalho Souza.

Dissertação (Mestrado) - Curso de Odontologia,
Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2014.

1. Anemia Falciforme. 2. Doenças Periodontais. 3. Traço Falciforme. I. Abreu Fonseca Thomaz, Érika Bárbara. II. de Fátima Carvalho Souza, Soraia. III. Título.

HALINNA LARISSA CRUZ CORREIA DE CARVALHO
TRAÇO FALCIFORME É UM FATOR PREDITOR PARA DOENÇAS
PERIODONTAIS?

A Comissão julgadora da Defesa de Mestrado em Odontologia, em sessão pública realizada no dia 26/02/2014, considerou a candidata:

APROVADA

REPROVADA

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Etevaldo Matos Maia Filho
Doutor em Odontologia (Endodontia) - UNESP
Universidade CEUMA

Profª. Drª. Érika Martins Pereira
Doutora em Patologia Bucal - FO-USP
Universidade Federal do Maranhão

Profª Drª. Soraia de Fátima Carvalho Souza (Presidente/Orientadora)
Doutora em Odontologia (Materiais Dentários) - USP
Universidade Federal do Maranhão

*A Valentina,
pelo amor e doçura
que transbordam*

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Maranhão (UFMA), na pessoa do Magnífico Reitor Prof Dr. Natalino Salgado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFMA, pela oportunidade de aprendizagem e crescimento profissional e pessoal.

À Fundação de Amparo à Pesquisa e Desenvolvimento Científico do Maranhão (FAPEMA) pelo apoio e financiamento deste estudo.

À Supervisão de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão (HEMOMAR), por abrir gentilmente suas portas para a realização deste estudo.

Ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC-UFMA), pela concessão de bolsas.

Ao Laboratório de Imunofisiologia da Universidade Federal do Maranhão (LIF-UFMA), pelo processamento das amostras de saliva.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Deus, por guiar meus caminhos e permitir que eu sonhasse de forma tão grandiosa para realizar esse estudo.

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Soraia de Fátima Carvalho Souza, pela dedicação, coragem, sabedoria, generosidade e confiança em mim depositada. Professora, um trabalho tão monumental quanto este não poderia ser conduzido por mãos diferentes. Obrigada pela oportunidade de crescer sob seu olhar e por descobri-la como um ser humano incrível. Espero estar sempre à altura de suas expectativas e tê-la ao meu lado nesta longa caminhada.

À minha co-orientadora, Prof Érika Thomaz, pela solicitude, paciência e carinho de sempre. Professora, sem o seu talento, nós não conseguimos entender os surpreendentes resultados obtidos. Estar com a senhora e tê-la em nossa equipe é sempre um prazer e uma grande oportunidade de aprendizagem.

A todo o corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Odontologia (PPGO-UFMA), em especial ao Prof Dr. Darlon Martins Lima Lima e Prof^a. Dr^a. Cláudia Maria Coelho Alves, pelo empenho e dedicação em construir um programa de pós-graduação de qualidade. Sinto-me muito orgulhosa em fazer parte dessa história!

Aos professores que compuseram as bancas exmanidores: Prof^a Dr^a Adriana de Fátima Vasconcelos Pereira, Prof^a Dr^a Clélea de Oliveira Calvet, Prof^a Dr^a Érika Martins Pereira, Prof. Dr. Etevaldo Matos Maia Filho e Prof^a Dr^a Luciana Salles Branco de Almeida, pela disponibilidade em participar das avaliações e atenção e cuidado na leitura deste trabalho. Agradeço ainda pelas considerações que, com toda certeza, levarão ao engrandecimento deste estudo.

A Mayara Cristina Pinto da Silva, pela paciência e dedicação no processamento das amostras de saliva.

A toda equipe da HEMOMAR, em especial Senhor Hagamenon, Dra. Elizabeth Lima, Dra Noeme, Dra. Mary Anne, Fernanda, Dona Conceição e Senhor Paulo. Obrigada pela generosidade e pelo acolhimento.

A José Yagoh Saraiva Rolim e Camilla de Lima Nascimento, alunos de iniciação científica que se tornaram meus irmãos. Meninos, sem a cumplicidade, alto astral e dedicação de vocês, nada disso seria possível. Levo desta caminhada, feita de pequenas batalhas diárias, um carinho enorme por vocês e a certeza de que esta equipe não é feita só de professores e alunos, mas sim de grandes amigos.

À minha mãe e rainha, Marlene, por acreditar em meus sonhos e ser meu porto seguro em todos os momentos. Por vibrar com minhas conquistas, me acalantar em meus fracassos e entender, serenamente, meus silêncios e ausências. Por ser a pessoa mais incrível que já conheci. Por ser minha mãe.

A meu pai, Marcos, pelo exemplo de dedicação. Mesmo nas ausências, seu amor por mim gritava alto. Que esta vitória encha seu coração de orgulho e lhe traga a vontade de acompanhar muitas outras que virão.

À minha família, pelo amor que transborda e me motiva a seguir em frente. Em especial a Dani, minha prima-irmã, pela cumplicidade de sempre e pela oportunidade de amar incondicionalmente Valentina, minha afilhada e parte mais doce de minha vida.

À família Buonocore, pelo apoio e carinho de sempre. Em especial a Tia Suely, pela pessoa maravilhosa que é e pelo carinho e cuidado de mãe, e a Bruno, meu namorado, pelo companheirismo, cumplicidade, paciência e injeções diárias de motivação. Obrigada por dividir comigo todas as emoções que esta jornada proporcionou. Outras virão, e me sentirei mais forte com você.

Aos amigos de mestrado, em especial Camila Simas, Flávia Paixão, Luana Cantanhede, Michael Garcia e Nayra Vasconcelos. Foi muito bom dividir com vocês grandes dificuldades e, melhor ainda, superá-las juntos. Desta experiência só ficarão os momentos de alegria, descontração e muito companheirismo. Para os velhos amigos, uma renovação dos votos de amizade. Para os novos, a vontade de que se tornem velhos amigos.

Aos amigos, pela torcida e pelas vibrações positivas. Alguns acompanharam de perto minhas angústias e incertezas. Outros, mesmo que distantes geograficamente, se faziam presentes pelas orações e boas energias que acalentaram meu coração ansioso. A vocês, queridos amigos de longe e de perto, minha gratidão e amizade eternas.

Ao todos que, junto comigo, sonharam e acreditaram que este “grande sonho” viraria realidade. Como diria Raul Seixas, “um sonho que se sonha só, é só um sonho que se

sonha só, mas um sonho que se sonha junto é realidade”. Muito obrigada por dividirem esse sonho comigo!

RESUMO

Introdução: O Traço Falciforme (TF) é caracterizado pela herança heterozigota de um gene para hemoglobina normal (HbA) e um gene anormal pela mutação da globina beta da hemoglobina, originando uma hemoglobina alterada (HbS). É tradicionalmente descrita como uma condição benigna, contudo, em situações de baixa tensão de oxigênio, indivíduos com maiores concentrações de HbS podem sofrer eventos vasocclusivos, ocasionando isquemia, infarto, necrose tecidual e possível susceptibilidade às inflamações e infecções bacterianas. As doenças periodontais (DPs) são condições crônicas desencadeadas em resposta à colonização bacteriana e suas manifestações clínicas são fortemente influenciadas pela resposta imune do hospedeiro, além de serem moduladas por fatores de risco genético. Indivíduos com TF parecem ser mais susceptíveis a infecções bacterianas e podem, portanto, apresentar maior propensão às DPs. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar a associação entre TF e DPs por meio da avaliação de aspectos clínicos e radiográficos. **Material e Métodos:** Trata-se de um estudo do tipo coorte retrospectiva. Os indivíduos foram selecionados na Supervisão de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão (HEMOMAR) em São Luís, MA, Brasil e foram alocados em 3 grupos: grupo exposto 1 (com Anemia Falciforme (AF)); grupo exposto 2 (com TF) e grupo não exposto (sem AF e TF), sendo 123 pacientes por grupo (n=369). Clinicamente foram avaliados Índice de Placa (IP), Índice Gengival (IG), Índice de Cálculo (IC), Profundidade Clínica de Sondagem (PCS), Nível de Inserção Clínica (NIC), Recessão Gengival (RG), Mobilidade Dentária e Envolvimento de Furca. Para a avaliação radiográfica, o percentual de perda óssea alveolar foi mensurado empregando-se a Régua de Schei. As regressões binomiais e de Poisson foi utilizada para estimar as associações de interesse ($p < 0,05$). **Resultados:** Na análise ajustada, O IP foi menor em indivíduos com TF ($p=0,044$), enquanto que o IC e perda óssea foram maiores ($p=0,003$ e $p=0,10$, respectivamente), quando comparados ao grupo não-exposto. O TF mostrou-se associado à gengivite ($p=0,041$) e periodontite ($p=0,002$) mesmo após ajuste para co-váriáveis. **Conclusão:** O TF pode atuar com um fator preditor para o estabelecimento das DPs.

Palavras-chave: Traço Falciforme; Anemia Falciforme; Doenças Periodontais; Radiografia Dentária.

ABSTRACT

Background: Sickle Cell Trait (SCT) is characterized by heterozygous inheritance of a gene for normal hemoglobin (HbA) and one abnormal gene for beta globin mutation in hemoglobin, yielding a modified hemoglobin (HbS). It is traditionally described as a benign condition, however, in situations of low oxygen tension, individuals with higher concentrations of HbS may suffer vasoocclusive events, causing ischemia, infarction, necrosis and possible inflammation and susceptibility to bacterial infections. Periodontal diseases (PDs) are chronic conditions triggered in response to bacterial colonization and its clinical manifestations are strongly influenced by the host immune response, also modulated by genetic risk factors. Individuals with SCT seem to be more susceptible to bacterial infections and may therefore be more prone to PDs. The aim of this study was to investigate the association between TF and PDs through evaluation of clinical and radiographic features.

Material and Methods: This was a retrospective cohort study. The subjects were selected from Supervision of Hematology and Hemotherapy of Maranhão (HEMOMAR) in São Luís, Brazil and were divided into 3 groups: exposed group 1 (with Sickle Cell Anemia (SCA)); exposed group 2 (with SCT) and group unexposed (no SCA and SCT), with 123 patients per group (n = 369). Plaque index (PI), gingival index (GI), calculus index (CI), probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), gingival recession (GR), tooth mobility and furcation involvement were clinically evaluated. For radiographic evaluation, the percentage of alveolar bone loss was measured employing the Schei ruler. Binomial and Poisson regressions were used to estimate the associations of interest ($p < 0.05$). **Results:** In adjusted analysis, PI was lower in individuals with SCT ($p = 0.044$), whereas CI and bone loss were higher ($p = 0.003$ and $p = 0.10$, respectively) compared to unexposed group. SCT was associated with gingivitis ($p = 0.041$) and periodontitis ($p = 0.002$) even after adjustment for covariates. **Conclusion:** SCT can act with a predictive factor for PD's establishment.

Keywords: Sickle Cell Trait; Sickle Cell Anemia; Periodontal Diseases; Dental Radiography.

SUMÁRIO

| | | |
|---|---|----|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 12 |
| 2 | CAPÍTULO I - Traço Falciforme é um fator preditor para doenças periodontais?. | 16 |
| 3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 34 |
| | REFERÊNCIAS..... | 35 |
| | ANEXO A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa..... | 40 |
| | ANEXO B – Diretrizes para publicação no periódico Journal of Periodontology..... | 43 |
| | APÊNDICES..... | 53 |

1. INTRODUÇÃO

O Traço Falciforme (TF) é uma condição hereditária causada por uma mutação de ponto da cadeia beta da hemoglobina, substituindo o ácido glutâmico por valina. Esta mutação origina, no lugar da hemoglobina A (HbA), uma hemoglobina alterada denominada hemoglobina S (HbS)¹⁻³. Ocorre quando um indivíduo recebe o gene recessivo para hemoglobina S de um dos pais e um gene dominante para hemoglobina A do outro (heterozigose)^{4,5}. Quando o indivíduo herda dois genes para a hemoglobina alterada de seus pais (homozigose), apresenta a Anemia Falciforme (AF), que é uma doença de caráter autossômico recessivo ligada a manifestações severas⁶.

Tradicionalmente, o TF tem sido visto como uma condição benigna, não apresentando as complicações características da AF^{7,8}. Contudo, em situações de baixas tensões de oxigênio, as moléculas de hemoglobina afetada polimerizam-se, causando alterações morfológicas nas hemácias, que tem seu formato alterado de discóide para forma de foice. Este evento torna as hemácias menos flexíveis e mais aderentes ao endotélio vascular, resultando em fenômenos vasoclusivos e subsequente isquemia, infarto e necrose tecidual^{9,10}.

A maioria dos indivíduos com AF e TF apresenta origem africana, asiática, árabe ou mediterrânea, contudo a doença pode ser encontrada em toda Europa e nas Américas como resultado da imigração dos escravos¹¹. No Brasil, a AF é considerada a doença genética de maior prevalência, afetando cerca de 0,1% a 0,3% da população negra, sendo observada em parcela cada vez mais significativa da população caucasóide, em decorrência da alta taxa de miscigenação¹².

Estima-se que 300 milhões de pessoas em todo mundo possuem o TF¹³. No Brasil, nascem anualmente 200.000 crianças com essa condição. A maior frequência desta população é observada nas regiões Sudeste e Nordeste, sendo a Bahia o estado brasileiro com maior incidência de TF¹⁴. Neste estado, entre os nascidos vivos, a incidência de TF é de 1:17. Já o Maranhão é o quarto estado brasileiro com maior índice desta condição, onde a cada 23 crianças nascidas vivas uma possui TF¹⁵.

Devido ao seu caráter endêmico e sua alta taxa de morbidade e mortalidade⁸, a identificação tanto da AF quanto do TF são considerados requisitos fundamentais à qualidade e expectativa de vida de pessoas acometidas por essas condições genéticas. No Brasil, na década de 90, surgiram os primeiros programas de triagem neonatal para doenças falciformes. Em 2001, o Ministério da Saúde (MS) instituiu o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), também conhecido como "Teste do Pezinho". O PNTN propõe a triagem universal de recém-nascidos para doenças congênitas, como o hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria, hemoglobinopatias e fibrose cística. O diagnóstico laboratorial da AF e do TF é realizado pela detecção da HbS por meio da eletroforese de hemoglobina^{16,17}.

Devido às frequentes crises vasclusivas e consequente infarto tecidual, indivíduos com AF podem apresentar comprometimento de diversos órgãos e sistemas. Esses eventos levam às manifestações sistêmicas da doença, como crises álgicas, seqüestro esplênico, acidente vascular cerebral e alta susceptibilidade a infecções^{18,19}. Na região oral, os achados mais frequentemente descritos são palidez da mucosa, alteração da superfície da língua, alterações ósseas craniofaciais e necrose pulpar assintomática^{20,21}. Acreditava-se que, por conta de sua alta susceptibilidade às infecções, indivíduos com AF fossem mais propensos às doenças periodontais (DPs)^{22,23}. Alguns estudos epidemiológicos foram realizados com o objetivo de investigar associação entre AF e DPs²⁴⁻²⁷, entretanto todos eles refutaram essa hipótese.

Apesar de incomuns, muitos efeitos adversos relacionados à presença do TF têm sido relatados em condições de baixas concentrações de oxigênio^{3,8,10}. Complicações como necrose papilar renal, hematúria, infarto esplênico e morte súbita relacionada à prática esportiva mostram-se associadas ao TF^{10,28}. Outra complicação possivelmente associada ao TF é a bacteriúria assintomática em grávidas^{28,29}, o que pode sugerir sua propensão às infecções bacterianas. Indivíduos com TF apresentam relativa proteção a malária, pelo processamento inicial de antígenos por macrófagos e uma resposta imune acelerada^{10,28,30}. Eventos tromboembólicos venosos possivelmente associados ao TF podem ocasionar aumento da atividade de coagulação^{10,28,31} e maiores níveis de monócitos no sangue, que desempenham papel importante no dano tecidual.

Na cavidade oral, manifestações como fibroma ossificante^{32,33} e alterações ósseas trabeculares³¹ têm sido relatadas. Esta última manifestação está relacionada à hiperplasia e expansão compensatória da medula óssea desencadeada pela destruição precoce das hemácias modificando as estruturas ósseas alveolares, o que pode levar à formação de um padrão ósseo diferenciado e mais friável, descrito como em forma de escada³⁴. Esta alteração, em conjunto com o desafio bacteriano e a consequente resposta imune do hospedeiro, pode favorecer o desenvolvimento das doenças periodontais (DPs).

As DPs são condições crônicas inflamatórias desencadeadas pela presença de periodontopatógenos e mostram-se fortemente influenciadas pela resposta imune celular e humoral do hospedeiro³⁵⁻³⁷. O desafio bacteriano consiste na produção de antígenos, lipopolissacarídeos (LPS) e outros fatores de virulência que ativam a resposta local do hospedeiro e podem resultar em doença limitada à gengiva (gengivite) ou iniciar a periodontite^{37,38}. A resposta inicial do hospedeiro às infecções bacterianas inclui a ativação e recrutamento de neutrófilos e macrófagos, que liberam mediadores antagonistas aos microorganismos do biofilme dental, mas que, em excesso, iniciam o processo inflamatório³⁹. O óxido nítrico (ON), por exemplo, é um radical livre envolvido nos mecanismos de defesa que, em altos níveis, pode ser tóxico e favorecer as perdas ósseas^{39,40}.

Componentes do biofilme podem ainda estimular células do hospedeiro que produzem anticorpos e citocinas anti-inflamatórias, que incluem fator de crescimento transformador- β (TGF- β), interleucina-4 (IL-4), IL-10 e IL-12^{38,41,42}. A persistência do desafio bacteriano rompe os mecanismos de homeostase e resulta na liberação de mediadores inflamatórios como as citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6, fator de necrose tumoral- α (TNF- α), proteases (em especial as metaloproteinases de matriz) e prostanoídes (em especial as prostaglandinas), os quais podem favorecer a destruição dos tecidos conectivos e perda óssea alveolar^{38,41}.

As DPs podem ser classificadas em dois grupos: gengivites e periodontites^{43,44}. As gengivites podem ser causadas pela presença ou não do biofilme bacteriano e são caracterizadas pela hiperemia gengival, edema, sangramento, mudanças no contorno gengival e aumento do fluido gengival crevicular (FGC)^{45,46}. Quando na presença de biofilme, mudanças iniciais como alterações vasculares e das células epiteliais e degradação de colágeno são aparentes e ocorrem devido à atração dos neutrófilos pelos produtos bacterianos, assim como pela ativação do sistema complemento^{47,48}. Mudanças patológicas nos tecidos gengivais também podem ocorrer pela influência de condições sistêmicas⁴⁹. Algumas destas condições podem mascarar alterações vasculares ou resultar em um infiltrado celular de leucócitos anormais e outros componentes vasculares, como a leucemia e a hemofilia. Em outras situações, a defesa do hospedeiro pode apresentar uma resposta exacerbada e aumentar a inflamação gengival, como na diabetes mellitus e trombocitopenia^{49,50}.

As periodontites são diferenciadas das gengivites pela presença clínica de perda de inserção dos tecidos conectivos do dente somada à concomitante inflamação gengival^{50,51}. Seu estabelecimento determina o aprofundamento patológico do sulco gengival por meio da migração apical do epitélio juncional, destruição do ligamento periodontal, do cemento e do osso alveolar⁵². O diagnóstico das periodontites leva em consideração a avaliação de parâmetros clínicos como as medidas de profundidade clínica de sondagem e nível de inserção clínica e a presença de sangramento à sondagem^{44,53}. Avaliações radiográficas também tem sido utilizadas para verificar e quantificar a perda óssea decorrente da progressão das doenças⁵⁴.

Em condições de saúde, os teciduais periodontais exibem características habituais como distância entre margem da crista óssea e junção amelocementária (JAC) de até 2 milímetros, cristas ósseas interdentais com margens corticais finais, lisas e contínuas com as lâminas duras dos dentes adjacentes e largura uniforme dos espaços mesial e distal do ligamento periodontal⁵⁵. A instalação e progressão das periodontites levam a destruição dos tecidos ósseos, com cristas ósseas descontínuas, radiopacidade irregular e difusa e diminuição da densidade radiográfica^{55, 56}. As perdas ósseas podem ser caracterizadas como horizontal e vertical. A primeira é caracterizada pela perda óssea paralela a uma linha que une as JACs de dois dentes adjacentes como linha de

referência. A segunda refere-se à perda óssea não paralela às JAC e mostra-se angular à linha de referência⁵⁵⁻⁵⁷.

Sabe-se que as DPs evoluem pela destruição dos tecidos periodontais diante do desafio bacteriano e são fortemente moduladas pela resposta imune do hospedeiro³⁵. Em indivíduos susceptíveis, os mecanismos de defesa são alterados, o que pode expor células e tecidos aos componentes bacterianos⁵⁰. Em resposta, componentes celulares que incluem monócitos e fibroblastos, são estimulados a produzir citocinas que são capazes de atuar sozinhas ou em conjunto nas respostas inflamatórias e nos processos catabólicos como a reabsorção óssea^{50,58}. Fatores ambientais e riscos genéticos também estão associados à instalação e progressão das DPs, sendo o último diretamente relacionado à susceptibilidade do hospedeiro^{38,50}.

Hipotetiza-se que indivíduos com TF apresentam resposta imune diferenciada^{30,31} e sejam mais susceptíveis a infecções bacterianas^{10,28}, e por isso podem apresentar maior propensão às DPs. Tal propensão pode ser avaliada a partir das manifestações clínicas da doença e dos aspectos radiográficos, já que indivíduos com TF podem apresentar padrão ósseo diferenciado³⁴ e possivelmente mais susceptível aos efeitos patológicos das DPs.

Neste contexto, o objetivo deste estudo foi testar a hipótese de associação entre o TF e as DPs por meio da avaliação dos aspectos clínicos e radiográficos.

2. CAPÍTULO I

TRAÇO FALCIFORME É UM FATOR PREDITOR PARA DOENÇAS PERIODONTAIS?

(a ser submetido à Revista *Journal of Periodontology*)

RESUMO

Introdução: As doenças periodontais (DPs) são alterações relacionadas ao desafio bacteriano e à resposta imune do hospedeiro, além de serem moduladas por fatores ambientais e de risco genético. Há evidências de que a Anemia Falciforme (AF) não representa fator de risco para as DPs. Mas a associação com a condição de heterozigose (Traço Falciforme (TF)) não está bem esclarecida. O TF é uma condição genética que, em determinadas situações, ocasiona eventos vasoclusivos, possivelmente associados à propensão às infecções bacterianas. O objetivo deste estudo foi investigar a associação entre TF e DPs por meio da avaliação de aspectos clínicos e radiográficos.

Material e Métodos: Trata-se de uma coorte retrospectiva. Os indivíduos foram selecionados na Supervisão de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão (HEMOMAR) em São Luís, MA, Brasil e foram alocados em 3 grupos: grupo exposto 1 (com Anemia Falciforme (AF)); grupo exposto 2 (com TF) e grupo não exposto (sem AF e TF), sendo 123 pacientes por grupo (n=369). Clinicamente foram avaliados Índice de Placa (IP), Índice Gengival (IG), Índice de Cálculo (IC), Profundidade Clínica de Sondagem (PCS), Nível de Inserção Clínica (NIC), Recessão Gengival (RG), Mobilidade Dentária e Envolvimento de Furca. O percentual de perda óssea alveolar foi mensurado empregando-se a Régua de Schei. As regressões binomial e de Poisson foram utilizadas para estimar as associações de interesse ($\alpha=0,05$).

Resultados: O IP foi menor em indivíduos com TF ($p=0,044$), enquanto que o IC e perda óssea foram maiores ($p=0,003$ e $p=0,10$, respectivamente), quando comparados ao grupo não-exposto. O TF mostrou-se associado à gengivite ($p=0,041$) e periodontite ($p=0,002$) mesmo após ajuste para co-váriáveis. **Conclusão:** O TF pode atuar com um fator preditor para o estabelecimento das DPs.

Palavras-chave: Anemia Falciforme; Traço Falciforme; Doenças Periodontais; Radiografia Dentária.

ABSTRACT

Background: Periodontal diseases (PDs) are disorders related to bacterial challenge and the host immune response, also modulated by environmental and genetic risk factors. There is evidence that the Sickle Cell Anemia (SCA) does not represent a risk factor for the DPs but the association with the condition of heterozygosity (Sickle Cell Trait (SCT)) is not well established. SCT is a genetic condition which, in certain situations, causes vasoocclusive events, possibly associated with propensity to bacterial infections. The aim of this study was to investigate the association between SCT and PDs through evaluation of clinical and radiographic features.

Material and Methods: This was a retrospective cohort. The subjects were selected from Supervision of Hematology and Hemotherapy of Maranhão (HEMOMAR) in São Luís, Brazil and were divided into 3 groups: exposed group 1 (with SCA); exposed group 2 (with SCT) and group unexposed (no SCA and SCT), with 123 patients per group (n=369). Plaque index (PI), gingival index (GI), calculus index (CI), probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), gingival recession (GR), tooth mobility and furcation involvement were clinically evaluated. For radiographic evaluation, the percentage of alveolar bone loss was measured employing the Schei ruler. Binomial and Poisson regressions were used to estimate the associations of interest ($p < 0.05$).

Results: PI was lower in individuals with SCT ($p=0.044$), whereas the CI and bone loss were higher ($p=0.003$ and $p=0.10$, respectively) compared to unexposed group. SCT was associated with gingivitis ($p=0.041$) and periodontitis ($p=0.002$) even after adjustment for covariates.

Conclusion: SCT can act with a predictive factor for PD's establishment.

Keywords: Sickle Cell Trait; Sickle Cell Anemia; Periodontal Diseases; Dental Radiography.

Introdução

As doenças periodontais (DPs) são condições infecciosas desencadeadas pela presença de periodontopatógenos e mostram-se fortemente influenciadas pela resposta imune celular e humoral do hospedeiro¹⁻³. O desafio bacteriano consiste na produção de antígenos, lipopolissacarídeos (LPS) e outros fatores de virulência que ativam a resposta local do hospedeiro e podem resultar em doença limitada à gengiva (gengivite) ou iniciar a periodontite^{3,4}. A resposta inicial do hospedeiro às infecções bacterianas inclui a ativação e recrutamento de neutrófilos e macrófagos, que liberam mediadores antagonistas aos microorganismos do biofilme dental, mas que, em excesso, iniciam o processo inflamatório^{5,6}.

Componentes do biofilme podem ainda estimular células do hospedeiro que produzem anticorpos e citocinas antiinflamatórias, que incluem fator de crescimento transformador- β (TGF- β), interleucina-4 (IL-4), IL-10 e IL-12^{4,7,8}. A persistência do desafio bacteriano rompe os mecanismos de homeostase e resulta na liberação de mediadores inflamatórios como as citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6, fator de necrose tumoral- α (TNF- α), as metaloproteinases de matriz (MMPs) e prostaglandinas, as quais podem favorecer a destruição dos tecidos conectivos e perda óssea alveolar^{4,7}. As DPs são ainda moduladas por fatores ambientais e de risco genético, que estão relacionados à susceptibilidade do hospedeiro^{9,10}.

Acreditava-se que, por conta de sua alta susceptibilidade às infecções, indivíduos com Anemia Falciforme (AF) fossem mais propensos às DPs^{11,12}. Entretanto, os estudos epidemiológicos realizados¹³⁻¹⁶ não encontraram essa associação. Por sua vez, a associação do Traço Falciforme (TF) com as DPs ainda não foi esclarecida. Identificou-se apenas um estudo que incluiu um grupo com TF, porém, com amostra reduzida e sem considerar vieses de confundimento¹³.

O TF é uma condição genética que acomete cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo¹⁷. É causada por uma mutação de ponto da cadeia beta da hemoglobina, que origina, no lugar da hemoglobina A (HbA), uma hemoglobina alterada denominada hemoglobina S (HbS). Ocorre em heterozigose, quando um indivíduo recebe o gene recessivo para hemoglobina S de um dos pais e um gene dominante para hemoglobina A^{18,19}. Apesar de tradicionalmente descrita como uma condição benigna, o TF pode apresentar importantes complicações clínicas²⁰. Estas complicações estão relacionadas a situações de baixas tensões de oxigênio, onde as moléculas de hemoglobina afetadas polimerizam-se, causando alterações morfológicas nas hemácias. Este evento torna as hemácias menos flexíveis e mais aderentes ao endotélio vascular, resultando em fenômenos vasoclusivos e subsequente isquemia, infarto e necrose tecidual^{20,21}. A hipóxia tecidual severa pode levar a complicações clínicas importantes como aquelas associadas à doença em homozigose

(Anemia Falciforme (AF)), tais como necrose papilar renal, infarto esplênico e morte súbita relacionada à prática esportiva²⁰⁻²². Outra complicação possivelmente associada ao TF é a bacteriúria assintomática em grávidas²³, o que pode sugerir sua propensão às infecções bacterianas. Indivíduos com TF apresentam relativa proteção a malária, pelo processamento inicial de antígenos por macrófagos e uma resposta imune acelerada^{21,24,25}. Eventos tromboembólicos venosos possivelmente associados ao TF podem ocasionar aumento da atividade de coagulação e maiores níveis de monócitos no sangue, que desempenham papel importante no dano tecidual^{21,24,26}.

Na cavidade oral, manifestações como fibroma ossificante^{27,28} e alterações ósseas trabeculares²⁹ têm sido relatadas. Esta última manifestação está relacionada à hiperplasia e expansão compensatória da medula óssea desencadeada pela destruição precoce das hemácias, modificando as estruturas ósseas alveolares, o que pode levar à formação de um padrão ósseo diferenciado e mais friável²⁹. Hipotetiza-se que esta alteração, em conjunto com o desafio bacteriano e a consequente resposta imune do hospedeiro, pode favorecer o desenvolvimento das DPs. Assim, o objetivo deste estudo foi testar a hipótese de associação entre o TF e as DPs por meio da avaliação de aspectos clínicos e radiográficos.

Material e Métodos

Desenho do estudo

O delineamento deste estudo foi do tipo coorte retrospectivo, uma vez que a alocação dos sujeitos da pesquisa foi feita a partir do *status* de exposição. Foram selecionados os pacientes com AF assistidos (grupo exposto 1) pela HEMOMAR (Supervisão de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão), com TF (grupo exposto 2) e sem AF ou TF (grupo não-exposto). Para todos os grupos, o diagnóstico da AF e do TF foi realizado por meio da eletroforese da hemoglobina, por ocasião do nascimento. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa local (protocolo n° 472.943/2013) e participaram do estudo aqueles indivíduos que voluntariamente aceitaram assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE I).

Delineamento amostral

O cálculo amostral foi executado tendo por base a diferença do tamanho do efeito entre os grupos expostos e não-exposto. Dessa forma, uma amostra de 112 indivíduos com AF, 112 com TF e 112 sem a doença (n=336), numa proporção de 1:1:1 entre os grupos AF e TF e não-exposto teria poder de 90% para detectar Razões de Prevalência (RP) significativas de 2,06, a partir de uma

prevalência de 30% de DP entre os não-expostos³⁰, com nível de significância de 5%. Para suprir possíveis perdas, acrescentou-se 10% à amostra calculada.

Seleção dos sujeitos do estudo

Para compor o grupo AF foram selecionados por sorteio casual simples 123 indivíduos maiores de 12 anos de idade, com ajuda do Setor de Serviço Social da HEMOMAR. Para compor o grupo TF os parentes dos indivíduos com AF foram recrutados para o estudo. O grupo não-exposto foi composto por vizinhos dos indivíduos expostos e que não tinha AF ou TF. Foram excluídos do estudo indivíduos com outras condições sistêmicas que representassem fator de risco para o estabelecimento das DPs, como diabetes, obesidade, doença renal crônica e Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA); que tenham sido submetidos a tratamento periodontal e/ou antibioticoterapia e uso de antiinflamatórios nos últimos seis meses; que estivessem em tratamento ortodôntico ou recebido tratamento ortodôntico prévio; que não tivessem dentes e mulheres que estivessem grávidas ou amamentando.

Para a coleta de dados foi preenchida uma ficha clínica em forma de entrevista (APÊNDICE II) contendo: nome, sexo, cor auto-referida, idade em anos, classe socioeconômica – critérios da ABEP³¹, hábitos comportamentais, situação geral de saúde e aspectos relacionados à saúde bucal. As avaliações foram feitas por equipe previamente treinada, cega, considerando-se $\kappa \geq 0,8$.

Avaliação dos parâmetros clínicos periodontais

As avaliações clínicas periodontais foram realizadas sob luz artificial com auxílio de espelho bucal e sonda periodontal milimetrada de Williams (Hu-Friedy, Chicago, EUA), por um único examinador. Os dados foram anotados em ficha confeccionada para o estudo (APÊNDICE III).

Os parâmetros periodontais avaliados foram: 1) Índice de Placa (IP); 2) Índice Gengival (IG); 3) Índice de Cálculo (IC); 4) Profundidade Clínica de Sondagem (PCS); 5) Recessão Gengival (RG); 6) Nível de Inserção Clínica (NIC); 7) Sangramento a Sondagem (SS); 8) Envolvimento de Furca e 9) Mobilidade Dental.

O IP³², IG³³ e IC³⁴ envolveram a avaliação das quatro superfícies lisas do dente, onde cada superfície recebeu um escore de 0 a 3. A PCS, a RG e o NIC foram avaliados em seis sítios de cada dente e medidos em milímetros. A avaliação do Envolvimento de Furca³⁵ foi realizada com

auxílio de uma sonda do tipo Nabers 2N (Hu-Friedy, Chicago, EUA) e classificada em graus. A Mobilidade Dental³⁶ foi avaliada com o auxílio de dois instrumentos metálicos apoiados horizontalmente nas coroas dentárias, onde foram aplicadas forças contínuas a fim de permitir a possível movimentação dos elementos^{36,37}, sendo também classificada em graus.

Indivíduos que apresentaram sangramento à sondagem em pelo menos 25% dos sítios foram considerados com gengivite³⁸. A periodontite foi considerada presente quando quatro ou mais dentes tinham um ou mais sítios com PCS \geq 4 mm, NIC \geq 3 mm e presença de sangramento à sondagem^{39,40}.

Avaliação radiográfica da perda óssea alveolar

Para obtenção das imagens foram realizadas tomadas radiográficas de todos os sextantes empregando-se a técnica do paralelismo com posicionadores radiográficos convencionais (ConeIndicator®, Indusbello, Londrina, Brasil). Foram utilizadas películas radiográficas do tipo Insight nº 2 (Kodak Brasileira Comércio de Produtos para Imagem e Serviços Ltda, Manaus, Brasil) e aparelho de raios X XRM (Rhos, Rio de Janeiro, Brasil), operando com 60 kVp, 10 mA. O processamento radiográfico foi realizado em caixa portátil, empregando-se o método manual-visual. As imagens radiográficas foram visualizadas em negatoscópio com margens cobertas por máscara negra e analisadas por três avaliadores.

A perda óssea alveolar foi avaliada com auxílio da régua de Schei⁴¹⁻⁴³ e dicotomizada em: sim, quando possuam pelo menos dois sítios com perda óssea radiográfica igual ou superior a 30% do comprimento da raiz em dois ou mais dentes não adjacentes; ou não. A régua de Schei foi confeccionada em plástico transparente e constou de um conjunto de linhas equidistantes que divergiam a partir de um ponto comum, com 10 intervalos representativos de 10% ou 1 mm de perda óssea. Os dados obtidos foram anotados na Ficha da Avaliação Radiográfica (APÊNDICE IV).

Análise estatística

Foram estimadas frequências absolutas e percentuais para as variáveis categóricas, bem como média (\pm desvio-padrão) e mediana (\pm desvios interquartílicos) para as variáveis numéricas. O teste de Shapiro-Wilk foi adotado para avaliar a normalidade das distribuições. A comparação das frequências e medianas entre os grupos foi realizada pelos testes exato de Fisher, Qui-quadrado e Kruskal-Wallis.

Para estimar as associações de interesse, foram realizadas análises de regressão com estratégia de modelagem *stepwise*. Calcularam-se as Razões de Prevalências (RP) brutas e ajustadas

e respectivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%) por meio de regressões binomiais quando o desfecho era dicotômico e regressões de Poisson quando era numérico. Foram selecionadas para composição dos modelos multivariados no processo de modelagem as co-variáveis com significância estatística de 20% para as associações brutas entre DPs e as co-variáveis. O nível de significância de 5% foi adotado para rejeição da hipótese nula. As análises foram efetuadas no software Stata, versão 9.0 (StataCorp®, Texas, EUA).

Resultados

A amostra avaliada apresentou distribuição assimétrica (n=369). Os grupos expostos e não-exposto apresentaram as seguintes medianas \pm desvios interquartílicos [$m(\pm diQ)$] de idade:[AF (n=123; 17 \pm 13 anos);TF (n=123; 33 \pm 8 anos) e não-exposto (n=123; 36 \pm 19 anos)].

A Tabela 1 sumariza as características demográficas, socioeconômicas, hábitos comportamentais, situação geral de saúde e aspectos relacionados à saúde bucal. A amostra foi composta principalmente por mulheres (79,7%), residentes no interior do estado (52,3%), de classe socioeconômica C (55,7%), não fumantes (93%) e que não frequentavam periodicamente o dentista (60,7%). Os grupos expostos e não-exposto foram similares quanto ao uso de drogas ilícitas, presença de doenças renais, doenças ósseas, doenças metabólicas e outras doenças (p>0,05).

Tabela 1 - Características demográficas, socioeconômicas, hábitos comportamentais, situação geral de saúde e aspectos relacionados à saúde bucal. São Luis, Brasil, 2013.

| Variáveis | n | % | AF | TF | Não-exposto | p-valor |
|----------------------------------|-----|------|------|------|-------------|----------|
| | | | % | % | % | |
| Idade | | | | | | < 0,001* |
| < 20 anos | 86 | 23,3 | 81,4 | 5,8 | 12,8 | |
| 20-29 anos | 84 | 22,8 | 36,9 | 28,6 | 34,5 | |
| 30-39 anos | 120 | 32,5 | 12,5 | 58,3 | 29,2 | |
| ≥ 40 anos | 79 | 21,4 | 8,9 | 30,5 | 60,8 | |
| Sexo | | | | | | < 0,001* |
| Masculino | 75 | 20,3 | 58,7 | 14,7 | 26,7 | |
| Feminino | 294 | 79,7 | 26,9 | 38,1 | 35 | |
| Cor | | | | | | 0,002* |
| Branca | 54 | 14,6 | 14,8 | 48,2 | 37 | |
| Preta | 104 | 28,2 | 46,1 | 26,0 | 27,9 | |
| Outra | 211 | 57,2 | 31,8 | 33,2 | 35 | |
| Residência | | | | | | < 0,001* |
| Capital | 176 | 47,7 | 29 | 18,2 | 52,8 | |
| Interior | 193 | 52,3 | 37,3 | 47,2 | 15,5 | |
| Classe socioeconômica | | | | | | 0,001* |
| A-B | 63 | 17,1 | 30,2 | 19,0 | 50,8 | |
| C | 205 | 55,7 | 35,6 | 31,7 | 32,7 | |
| D-E | 100 | 27,2 | 30,0 | 46,0 | 24,0 | |
| Hábito de fumar | | | | | | 0,030† |
| Não fumante | 343 | 93,0 | 35,0 | 32,6 | 32,4 | |
| Ex-fumante | 24 | 6,5 | 12,5 | 37,5 | 50 | |
| Fuma | 2 | 0,5 | 0 | 100 | 0 | |
| Ingestão de bebidas alcoólicas | | | | | | < 0,001† |
| Não bebe | 312 | 84,5 | 38,2 | 27,2 | 34,6 | |
| Já bebeu | 15 | 4,1 | 6,7 | 53,3 | 40 | |
| Bebe | 42 | 11,4 | 7,2 | 71,4 | 21,4 | |
| Uso de drogas ilícitas | | | | | | 0,776† |
| Não | 366 | 99,2 | 33,3 | 33,6 | 33,1 | |
| Sim | 3 | 0,8 | 33,3 | 0 | 66,7 | |
| Uso de fármacos | | | | | | < 0,001* |
| Não | 207 | 56,1 | 2,4 | 49,8 | 47,8 | |
| Sim | 162 | 43,9 | 12,4 | 72,8 | 14,8 | |
| Hipertensão | | | | | | 0,014† |
| Não | 336 | 91,1 | 35,4 | 32,7 | 31,9 | |
| Sim | 33 | 8,9 | 12,1 | 39,4 | 48,5 | |
| Alergia | | | | | | 0,018† |
| Não | 338 | 91,6 | 31,7 | 33,1 | 35,2 | |
| Sim | 31 | 8,4 | 51,6 | 35,5 | 12,9 | |
| Cardiopatias | | | | | | 0,003† |
| Não | 355 | 96,2 | 31,5 | 34,4 | 34,1 | |
| Sim | 14 | 3,8 | 7,1 | 78,6 | 14,3 | |
| Doenças renais | | | | | | 0,776† |
| Não | 366 | 99,2 | 33,1 | 33,3 | 33,6 | |
| Sim | 3 | 0,8 | 50 | 50 | 0 | |
| Doenças ósseas | | | | | | 0,109† |
| Não | 366 | 99,2 | 33,6 | 33,6 | 32,8 | |
| Sim | 3 | 0,8 | 33,3 | 33,3 | 33,3 | |
| Doenças hepáticas | | | | | | < 0,001† |
| Não | 351 | 95,1 | 35 | 30 | 35,0 | |
| Sim | 18 | 4,9 | 100 | 0 | 0 | |
| Doenças metabólicas | | | | | | >0,999† |
| Não | 365 | 98,9 | 33,4 | 33,4 | 35,2 | |
| Sim | 4 | 1,1 | 25 | 25 | 50 | |
| Outras doenças | | | | | | 0,878* |
| Não | 335 | 90,8 | 33,1 | 33,1 | 33,8 | |
| Sim | 34 | 9,2 | 35,3 | 35,3 | 29,4 | |
| Última visita ao dentista | | | | | | <0,001† |
| <1 ano | 185 | 50,1 | 47,0 | 22,7 | 30,3 | |
| ≥1 ano | 170 | 46,1 | 19,4 | 45,9 | 34,7 | |
| Nunca foi | 14 | 3,8 | 21,4 | 21,4 | 57,2 | |
| Consultas periódicas ao dentista | | | | | | <0,001* |
| Sim | 145 | 39,3 | 58,6 | 15,2 | 26,2 | |
| Não | 224 | 60,7 | 17,0 | 45,1 | 37,9 | |

*Teste Qui-quadrado. †Teste Exato de Fisher

Na Tabela 2 observa-se que os parâmetros clínicos das DPs mostraram-se diferentes entre os grupos ($p < 0,001$), exceto percentual de dentes com mobilidade e percentual de dentes com lesão de furca. As variáveis qualitativas comparadas entre os grupos também exibiram diferenças ($p < 0,001$).

Tabela 2 – Médias (\pm desvios-padrão) e Medianas (\pm desvios interquartílicos) dos parâmetros periodontais clínicos quantitativos e qualitativos na amostra estudada. São Luís, Brasil, 2013.

| Variáveis | AF | | TF | | Não-exposto | | p-valor* |
|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------|
| | Média (\pm dp) | $M(\pm$ diQ) | Média (\pm dp) | $M(\pm$ diQ) | Média (\pm dp) | $M(\pm$ diQ) | |
| ÍP | 1,57 \pm 0,81 | 1 \pm 1,143 | 1,77 \pm 0,88 | 1 \pm 2 | 2,03 \pm 0,77 | 2 \pm 2 | <0,001 |
| ÍG | 0,22 \pm 0,35 | 0,038 \pm 0,375 | 0,48 \pm 0,49 | 0,292 \pm 0,816 | 0,29 \pm 0,50 | 0 \pm 0,377 | <0,001 |
| ÍC | 0,08 \pm 0,20 | 0 \pm 0,054 | 0,49 \pm 0,58 | 0,273 \pm 0,783 | 0,29 \pm 0,55 | 0 \pm 0,404 | <0,001 |
| PCS | 1,94 \pm 0,39 | 1,956 \pm 0,439 | 2,21 \pm 0,54 | 2,081 \pm 0,561 | 2,18 \pm 0,55 | 2,03 \pm 0,573 | <0,001 |
| RG | 0,04 \pm 0,18 | 0 | 0,15 \pm 0,32 | 0,022 \pm 0,167 | 0,24 \pm 0,53 | 0,031 \pm 0,271 | <0,001 |
| NIC | 1,91 \pm 0,57 | 1,942 \pm 0,453 | 2,33 \pm 0,75 | 2,137 \pm 0,706 | 2,38 \pm 0,93 | 2,095 \pm 0,669 | <0,001 |
| SS | 0,09 \pm 0,23 | 0,014 \pm 0,093 | 0,18 \pm 0,19 | 0,104 \pm 0,272 | 0,11 \pm 0,21 | 0 \pm 0,107 | <0,001 |
| % de DM | 0,13 \pm 1,10 | 0 | 0,53 \pm 3,64 | 0 | 0,62 \pm 4,26 | 0 | 0,523 |
| % de DLF | 0 | 0 | 0,14 \pm 1,28 | 0 | 0,27 \pm 1,85 | 0 | 0,242 |
| Qualitativas | n (%) | | n (%) | | n (%) | | p-valor† |
| Periodontite | | | | | | | < 0,001 |
| Não | 102 (38,9) | | 66 (25,2) | | 94 (35,9) | | |
| Sim | 21 (19,6) | | 57 (53,3) | | 29 (27,1) | | |
| Gengivite | | | | | | | 0,004 |
| Não | 99 (32,4) | | 94 (30,7) | | 113 (36,9) | | |
| Sim | 24 (38,1) | | 29 (46) | | 10 (15,9) | | |
| Perda óssea | | | | | | | < 0,001 |
| Não | 109 (37,8) | | 82 (28,5) | | 97 (33,7) | | |
| Sim | 14 (17,3) | | 41 (50,6) | | 26 (32,1) | | |

TF: Traço Falciforme. AF: Anemia Falciforme. dp: desvio padrão M : mediana; diQ: desvio interquartílico; IP: Índice de Placa; IG: Índice Gengival; IC: Índice de Cálculo; PCS: Profundidade Clínica de Sondagem; RG: Recessão Gengival; NIC: Nível de Inserção Clínica; SS: Sangramento a Sondagem. % de DM: Percentual de Dentes com Mobilidade. % de DLF: Percentual de Dentes com Lesão de Furca. n: frequência absoluta *Teste Kruskal-Wallis. †Teste Qui-quadrado.

No modelo linear generalizado com distribuição binomial, foram detectadas associações significantes entre os grupos expostos e as DPs. As variáveis com $p < 0,20$ foram selecionadas para compor o modelo de regressão ajustado, permanecendo aquelas com $p < 0,10$ (APÊNDICE V).

A Tabela 3 apresenta a associação dos parâmetros clínicos periodontais e radiográfico com AF e TF. Após a análise ajustada para as variáveis de confundimento, os parâmetros IP ($p=0,044$), IC ($p=0,003$) e perda óssea ($p=0,010$) mostraram-se associados ao TF. O IP foi 11% menor entre os indivíduos com TF quando comparados ao grupo não-exposto. O IC foi 74% maior nos indivíduos com TF quando comparados aos não-expostos. A proporção de perda óssea foi 51% maior nos indivíduos com TF que nos não-expostos.

Tabela 3– Associação entre os diferentes parâmetros clínicos e radiográfico das DPs entre os grupos AF, TF e não-exposto. São Luís, Brasil, 2013.

| Parâmetros clínicos de DPs | AF | | | TF | | |
|----------------------------|------|-----------|-----------------------|------|-----------|-----------------------|
| | RP* | IC95% | p-valor ^{§§} | RP* | IC95% | p-valor ^{§§} |
| IP [†] | 0,90 | 0,79-1,02 | 0,101 | 0,89 | 0,80-1,00 | 0,044 |
| IG [‡] | 1,01 | 0,65-1,55 | 0,978 | 1,36 | 0,96-1,93 | 0,079 |
| IC [§] | 0,93 | 0,52-1,67 | 0,814 | 1,74 | 1,20-2,52 | 0,003 |
| SS | 1,28 | 0,75-2,19 | 0,368 | 1,44 | 0,98-2,12 | 0,066 |
| PCS [¶] | 0,99 | 0,92-1,06 | 0,737 | 0,99 | 0,93-1,05 | 0,720 |
| RG [‡] | 1,09 | 0,47-2,55 | 0,832 | 1,01 | 0,58-1,77 | 0,958 |
| NIC ^{**} | 0,98 | 0,89-1,07 | 0,677 | 0,97 | 0,90-1,06 | 0,496 |
| % de DM ^{††} | 0,62 | 0,08-4,60 | 0,639 | 1,43 | 0,28-4,60 | 0,666 |
| Perda óssea ^{‡‡} | 1,53 | 0,91-2,57 | 0,106 | 1,51 | 1,10-2,08 | 0,010 |

DPs: Doenças Periodontais. TF: Traço Falciforme. AF: Anemia Falciforme. IP: Índice de Placa. IG: Índice Gingival. IC: Índice de Cálculo. SS: Sangramento a Sondagem. PCS: Profundidade Clínica de Sondagem. NIC: Nível de Inserção Clínica. % de DM: Percentual de Dentes com Mobilidade. *RP: Razão de Prevalência. IC95%: Intervalo de Confiança a 95%. †Associação ajustada para idade, ingestão de bebidas alcoólicas, hipertensão e consultas periódicas ao dentista. ‡Associação ajustada para idade, classe sócio-econômica, ingestão de bebidas alcoólicas e última visita ao dentista. §Associação ajustada para idade, classe sócio-econômica, uso de fármacos, doenças hepáticas e última visita ao dentista. ||Associação ajustada para idade, classe sócio-econômica, última visita ao dentista. ¶Associação ajustada para idade, classe sócio-econômica, doenças hepáticas e uso de fármacos. ‡Associação ajustada para idade, ingestão de bebidas alcoólicas, uso de fármacos, alergia e última visita ao dentista. **Associação ajustada para idade, classe sócio-econômica, e uso de fármacos e doenças hepáticas. ††Associação ajustada para cor, classe sócio-econômica, ingestão de bebidas alcoólicas e doenças ósseas. ‡‡Associação ajustada para idade, classe sócio-econômica, hábito de fumar, doenças ósseas e última visita ao dentista. §§Regressão multivariada de Poisson ($\alpha=0,05$)

As co-variáveis idade, cor, residência, classe socioeconômica, ingestão de bebidas alcoólicas, uso de fármacos, alergia, última visita ao dentista, consultas periódicas ao dentista e grupos foram selecionadas como potenciais fatores de confundimento nos modelos ajustados (APÊNDICE IV). Após ajuste para as co-variáveis, as análises mostraram associação entre TF e gengivite e TF e periodontite ($p<0,05$) (Tabela 4).

Tabela 4 – Associação entre os grupos expostos e não-exposto e DPs. São Luis, Brasil, 2013.

| | AF | | | TF | | |
|--------------|-----------------|-----------|----------------------|-----------------|-----------|----------------------|
| | RP [†] | IC95% | p-valor [§] | RP [†] | IC95% | p-valor [§] |
| Gengivite | | | | | | |
| Não | 1,0 | | | 1,0 | | |
| Sim | 0,79 | 0,36–1,73 | 0,560 | 1,99 | 1,02–3,86 | 0,041 |
| Periodontite | | | | | | |
| Não | 1,0 | | | 1,0 | | |
| Sim | 1,35 | 0,71–2,58 | 0,356 | 1,76 | 1,23–2,52 | 0,002 |

*Razão de Prevalência ajustada para idade cor, uso de fármacos, consultas periódicas ao dentista.

† Razão de Prevalência ajustada para idade, ingestão de bebidas alcoólicas, uso de fármacos e alergia.

§Regressão Binomial ($\alpha=0,05$)

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo sugerem que a presença do TF pode representar fator de risco para o estabelecimento das DPs. Estes achados indicam ainda que o grupo TF mostrou-se, após ajuste para as variáveis de confundimento, associado à perda óssea maior do que 30%, critério relacionado ao diagnóstico da periodontite. Em estudo similar, Crawford¹³ comparou grupos de indivíduos com doenças falciformes, com TF e sem a doença, e não notou associações entre as DPs e as doenças falciformes ou TF. Neste mesmo estudo verificou ainda que sujeitos com TF apresentaram maior perda óssea do que o grupo controle ($1,7 \pm 1,0$ mm vs. $1,4 \pm 0,9$ mm; $p < 0,05$). Contudo tais perdas ósseas não alcançavam valores médios compatíveis com DPs (>3 mm).

Embora tenha sido documentado que indivíduos com TF não apresentam as manifestações clínicas características da AF em condições fisiológicas, evidências sugerem que o TF não é uma condição completamente benigna, e pode atuar como fator de risco para certos eventos adversos^{18,19,21}. Acredita-se que quando expostos a situações de baixa oxigenação, como elevadas altitudes e condições de estresse, indivíduos com TF possam exibir alterações ligadas aos eventos vasoclusivos e propensão às infecções bacterianas^{21,29}. Na cavidade oral, algumas condições têm sido relatadas em indivíduos com TF, tais como fibroma ossificante^{27,28} e alterações ósseas²⁹. Um único relato de caso de um paciente com TF mostrou evidentes alterações nos padrões de osso trabecular, resultado do aumento da hematopoiese ocorrida nos espaços medulares²⁹. É possível que o aumento no espaço trabecular leve a uma redução na densidade óssea, tornando-o mais friável e, possivelmente, mais susceptível aos efeitos patológicos e progressivos das DPs, como a perda óssea. Como são considerados assintomáticos^{18,19}, os indivíduos com TF não recebem tratamento hematológico, atenção odontológica e motivação de hábitos de higiene bucal adjuvantes à hemoterapia, o que pode favorecer a instalação das DPs diante da sua propensão aos eventos infecciosos.

No presente estudo, o diagnóstico das DPs foi determinado pela avaliação de múltiplos parâmetros clínicos. Todos os parâmetros mostraram-se estatisticamente diferentes entre os grupos, exceto mobilidade dentária e lesão de furca. Os parâmetros clínicos IP, IG e IC foram utilizados para avaliar as condições de higiene oral dos indivíduos e identificar a presença de fatores relacionados à etiologia das DPs. Observou-se, nas análises ajustadas, que o IP foi 11% menor e o IC foi 74% maior nos indivíduos com TF quando comparados ao grupo não-exposto. Em contrapartida, um estudo previo¹³ verificou que indivíduos com TF apresentaram maior IP ($1,2 \pm 0,5$) do que os controles ($1,0 \pm 0,6$), contudo estes valores não apresentaram diferença estatística. Os dados do presente estudo sugerem que esses indivíduos têm mais DPs, apesar de apresentarem

menor quantidade de placa visível. A plausibilidade deste achado pode estar associada a fatores imunológicos que atuam exacerbando a resposta inflamatória, como o aumento dos níveis séricos de monócitos^{21,24,26}, que precedem a liberação de citocinas próinflamatórias⁴⁴. Tais citocinas estão relacionadas à destruição periodontal que envolve a estimulação da reabsorção óssea e a indução da ação de proteinases sobre os tecidos conectivos periodontais⁴⁴.

A escolha pelo critério de diagnóstico de periodontite^{39,40} empregado neste estudo deu-se por sua maior sensibilidade e especificidade na detecção de alterações periodontais, já utilizado em outros estudos sobre a temática da associação das DPs às doenças sistêmicas^{45,46}. Acredita-se que, dadas as baixas medianas de idade da amostra, o critério para diagnóstico de periodontite crônica⁴⁷ de PCS>4 mm e NIC>6 mm teria baixa sensibilidade para identificar a doença em seus estágios iniciais. Além disso, o critério é mais específico por empregar três parâmetros clínicos em associação (PCS, NIC e SS), em seis sítios de cada dente presente na cavidade bucal. Reduz-se, portanto, a possibilidade de diagnóstico falso-positivo e falso-negativo das DPs. Em outras pesquisas que avaliaram a associação entre AF e DPs empregou-se exame parcial¹⁶, ou ainda, apenas um ou dois parâmetros clínicos^{14,15}, o que fragiliza o diagnóstico das DPs.

A perda óssea foi avaliada por meio de radiografias periapicais de todos os sextantes com o auxílio da régua de Schei⁴¹⁻⁴³. Os estudos de Tonetti et al.⁴⁸, Lang e Hill⁴⁹ e Renvert et al.⁵⁰ mostraram que a avaliação da altura óssea a partir de radiografias intra-orais geralmente subestima a extensão da perda óssea alveolar ou a profundidade de defeitos verticais. Nesse sentido, o método de avaliação de perda óssea alveolar por meio da régua de Schei em radiografias periapicais padronizadas foi utilizado para quantificar o percentual de extensão da perda óssea, somado à vantagem de sua simplicidade técnica e alta reprodutibilidade^{42,43}.

Nas análises não ajustadas, as co-variáveis idade, residência no interior, classe socioeconômica D-E e poucas visitas ao dentista mostraram-se associadas à maior prevalência de DPs. Tais condições sociodemográficas e o não-cuidado com a saúde bucal já foram associadas às DPs em estudos anteriores^{51,52}, em especial a co-variável idade. No presente estudo, a mediana de idade dos indivíduos com AF foi 17 anos, inferior às medianas do grupo TF e do não-exposto, o que pode ter enviesado as estimativas de associação em direção à hipótese nula no grupo AF. Contudo, sabe-se que indivíduos com AF apresentam baixa sobrevida, com idade média de morte entre 26 e 31 anos⁵³, o que impossibilitou a inclusão de indivíduos mais velhos na amostra.

O uso de fármacos atuou como possível fator de proteção para as DPs ($p<0,001$). Indivíduos com AF fazem uso contínuo de medicações como o ácido fólico e a hidroxauréia, que auxiliam na prevenção das complicações da doença pelo aumento de hemoglobina fetal (HbF) e pela diminuição da adesão das hemácias falciformes ao endotélio, reduzindo assim as crises vasclusivas, que levam às repercussões sistêmicas e orais da doença⁵⁴. Além disso, a administração

de antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) e antibióticos podem controlar os efeitos deletérios das DPs. Os AINEs bloqueiam a ação de citocinas pró-inflamatórias e MMPs, diminuem a atividade osteoclástica e, quando são utilizados como adjuvantes à terapia periodontal, podem levar a maiores reduções de bolsas periodontais^{55,56}. O uso de antibióticos inibe ou elimina microorganismos e são particularmente úteis no combate de infecções periodontais severas, o que pode inibir a ocorrência das DPs⁵⁷. Apesar de o uso de antiinflamatórios e antibióticos nos últimos seis meses ter sido considerado um critério de exclusão neste estudo, vieses de memória são característicos de estudos retrospectivos⁵⁸, o que também poderia ter influenciado os resultados obtidos. Contudo, os modelos de regressão foram ajustados para variáveis potencialmente confundidoras, permitindo que a influência destas variáveis fosse minimizada para as associações de interesse.

Uma das limitações deste estudo se refere à ausência de informação sobre as estimativas de incidência do desfecho, um dos pressupostos dos estudos de causalidade⁵⁹. No entanto, como o registro da exposição foi feito ao nascimento, é possível afirmar a antecedência temporal da exposição em relação ao desfecho.

Apesar das limitações deste estudo, os resultados demonstraram associação entre o TF e as DPs. Não foram identificados estudos prévios que verificassem tal associação em análises multivariadas. A única referência encontrada¹³ tinha limitações metodológicas, tais como o reduzido tamanho amostral e avaliações por meio de exames parciais. Outros estudos epidemiológicos testaram a hipótese de associação entre a AF e as DPs¹⁴⁻¹⁶. Semelhante ao encontrado na presente investigação, todos refutaram tal hipótese. Cabe ressaltar que para a composição das amostras deste estudo um cálculo amostral foi realizado e o tamanho amostral teve poder suficiente para detectar diferenças entre os grupos estudados.

Em conclusão, os achados deste estudo sugerem que o TF está associado à gengivite e periodontite, atuando assim como possível fator preditor para estabelecimento das DPs.

Referências

1. Kornrnam KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: Assembling the players. *Periodontol 2000* 1997;14:33-53.
2. Dennison DK, Van Dyke TE. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontol 2000* 1997;14:54-78.
3. Offenbacher S. Periodontal diseases: Pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996;1:821-878.
4. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: Inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 1998;3:108-120.
5. Wahl SM, Hines KL, Imamichi T, Tian H, Shephard S, McCartney-Francis NL. Regulation of chronic inflammation. In: Genco R, Hamada S, Lehner T, McGhee J, Mergenhagen S, eds. *Molecular Pathogenesis of Periodontal Disease*. Washington DC: American Society for Microbiology Press: 1994:183-190.
6. Lohinai Z, Benedek P, Feher E, et al. Protective effects of mercaptoethylguanidine, a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase, in ligature-induced periodontitis in the rat. *Br J Pharmacol* 1998;123:353-360.
7. American Academy of Periodontology. Modulation of the Host Response in Periodontal Therapy (information paper). *J Periodontol* 2002;73:460-470.
8. Fujihashi K, Yoshiharu J, Beagley KW, et al. Cytokines and periodontal diseases: Immunopathological role of interleukins in chronic inflamed gingival tissues. *J Periodontol* 1993;64:400-406.
9. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: Inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 1998;3:108-120.
10. American Academy of Periodontology. The pathogenesis of Periodontal Diseases. (Information paper). *J Periodontol* 1999;70:457-470.
11. Onwubalili JK. Sickle cell disease and infection. *J Infect* 1983;7:2-20.
12. Benoist HM, Seck-Diallo A, Diagne I, et al. Evaluation of gingival condition in homozygous children and adolescents with sickle cell anemia in Senegal. *Odontostomatol Trop* 2006;29:12-18.

13. Crawford JM. Periodontal Disease in Sickle Cell Disease Subjects*. *J Periodontol* 1988;59:164-169.
14. Arowojolu MO. Periodontal probing depths of adolescent sickle cell anaemic (SCA) Nigerians. *J Periodontal Res* 1999;34:62-64.
15. Guzeldemir E, Toygar HU, Boga C, Cilasun U. Dental and periodontal health status of subjects with sickle cell disease. *J Den Sci* 2011;6:227-234.
16. Passos CP, Santos PRB, Aguiar MRC, et al. Sickle cell disease does not predispose to caries or periodontal disease. *Spec Care Dentist* 2012;32:55-60.
17. Steinberg MH. Pathophysiology of sickle cell disease. *Baillière's clinical haematology* 1998;11:163-184.
18. Diggs LW, Ahmann CF, Bibb J. The incidence and significance of the sickle cell trait. *Ann Intern Med* 1933;7:769-778.
19. Sears DA. The morbidity of sickle cell trait: a review of the literature. *Am J Med* 1978;64:1021-1036.
20. Lange RD, Minnich V, Moore CV. In vitro differences in behavior of sickle cell anemia and trait erythrocytes produced by variations in O₂ tension and pH. *J Lab Clin Med.* 1950;36:848.
21. Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng FO, Amoateng-Adjepong Y. Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review. *Am J Med* 2009;122:507-512.
22. Javed F, Correa FOB, Nooh N, Almas K, Romanos GE, Al-Hezaimi K. Orofacial Manifestations in Patients With Sickle Cell Disease. *Am J Med Sci* 2011;345:234-237.
23. Silva WDS, Lastra A, Oliveira SFD, Klautau-Guimarães N, Grisolia CK. Avaliação da cobertura do programa de triagem neonatal de hemoglobinopatias em populações do Recôncavo Baiano, Brasil (em português). *Cad de Saude Publica* 2006;22:2561-2566.
24. Goldsmith JC, Bonham VL, Joiner CH, Kato GJ, Noonan AS, Steinberg MH. Framing the research agenda for sickle cell trait: building on the current understanding of clinical events and their potential implications. *Am J Hematol* 2013;87:340-346.
25. Williams TN, Mwangi TW, Roberts DJ, et al. An immune basis for malaria protection by the sickle cell trait. *PLoS Med.* 2005;2:e128. Epub 2005 May 31.

26. Westerman MP, Green D, Gilman-Sachs A, et al. Coagulation changes in individuals with sickle cell trait. *Am J Hematol*. 2002;69:89-94.
27. Bajpai M, Goel P, Bhutia O, et al. Massive ossifying fibroma of the mandible in a child. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2013;18:20.
28. Singh PM, Borle A, Trikha A. Giant oral tumor in a child with malnutrition and sickle cell trait: Anesthetic challenges. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013;29:380.
29. Gillis MV, West NM. Sickle cell disease and trait: an increase in trabecular spacing, a case study. *J Den Hyg* 2004;78:355.
30. Wahlin A, Jansson H, Klinge B, Lundegren N, Akerman S, Norderyd O. Marginal bone loss in the adult population in the county of Skane, Sweden. *Swedish dental journal* 2012;37:39-47.
31. Publicação de agência. ABEP – Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa – 2010 – Dados com base no Levantamento Sócio Econômico 2010 – IBOPE.
32. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol* 1964;22:121-135.
33. Løe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontol* 1963;21:533-551.
34. Bjorby A, Løe H. The relative significance of different local factors in initiation and development of periodontal inflammation. *J Periodontal Res* 1967;2:76-7.
35. Hamp SE, Nyman S, Lindhe J. Periodontal treatment of multi rooted teeth. *J Clin Periodontol* 1975;2:126-135.
36. Capítulo de livro. Nyman S, Lindhe J. Exame de doentes com doença Periodontal in Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Tratado de periodontia clínica e implantologia oral*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan AS 2005:391-400.
37. (Capítulo de livro) Carranza FA, Carmago PM, Takei HH. Perda Óssea e Padrões de Destruição Óssea. In: Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Carranza's clinical periodontology*: Elsevier health sciences. 2011:144-154.

38. Cruz SSD, Gomes Filho IS, Costa MCN, Passos JDS, Pereira EC, Machado GF. Maternal gingivitis as a factor associated with low birth weight - a pilot study. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas* 2009; 8.1:46-52.
39. Gomes-Filho IS, Sarmiento VA, Cerqueira EMM, Sampaio FP, Rosing CK, Vianna MIP. Periodontal disease clinical diagnosis criteria (em português). *J Bras Clin Odonto Int* 2005;9:88-89.
40. Gomes-Filho IS, Passos JDS, Cruz SS, et al. The association between postmenopausal osteoporosis and periodontal disease. *J Periodontol* 2007;78:1731-1740.
41. Schei O, Waerhaug A, Lodval, A, Arno, A. Alveolar bone loss as to related to oral hygiene and age. *J Periodontol* 1959;30:7-16.
42. Kim T-S, Obst C, Zehaczek S, Geenen C. Detection of bone loss with different X-ray techniques in periodontal patients. *J Periodontol* 2008;79:1141-1149.
43. Meyer-Bäumer A, Pritsch M, Cosgarea R, et al. Prognostic value of the periodontal risk assessment in patients with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2012;39:651-658.
44. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol 2000* 1997;14:112-143.
45. Gomes-Filho IS, Cruz SS, Rezende EJC, et al. Exposure measurement in the association between periodontal disease and prematurity/low birth weight. *J Clin Periodontol* 2007;34:957-963.
46. Gomes-Filho IS, Santos CML, Cruz SS, et al. Periodontitis and nosocomial lower respiratory tract infection: preliminary findings. *J Clin Periodontol* 2009;36:380-387.
47. American Academy of Periodontology. Parameter on chronic periodontitis with advanced loss of periodontal support (Parameters of care supplement). *J Periodontol* 2000;71:856-858.
48. Tonetti MS, Prato GP, Williams RC, Cortellini P. Periodontal regeneration of human infrabony defects. III. Diagnostic strategies to detect bone gain. *J Clin Periodontol* 1993;64:269-277.
49. Lang NP, Hill RW. Radiographs in periodontitis. *J Clin Periodontol* 1977;4:16-28.
50. Renvert S, Garrett S, Shallhorn RG, Egelberg J. Healing after treatment of periodontal intraosseous defects. *J Clin Periodontol* 1985;12:441-455.

51. Chambrone L, Chambrone D, Lima LA, Chambrone LA. Predictors of tooth loss during long-term periodontal maintenance: a systematic review of observational studies. *J Clin Periodontol* 2010;37:675-684.
52. Dolan TA, Gilbert GH, Ringelberg ML, et al. Behavioral risk indicators of attachment loss in adult Floridians. *J Clin Periodontol* 1997;24:223-232.
53. Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiology of sickle cell disease hospital admissions in Brazil. *Revista de Saúde Pública* 2005;39:943-949.
54. Ndefo UA, Maxwell AE, Nguyen H, Chiobi TL. Pharmacological management of sickle cell disease. *Pharmacy and Therapeutics* 2008;33:238.
55. Kirkwood KL, Cirelli JA, Rogers JE, Giannobile WV. Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2007;43:294-315.
56. Tipton DA, Flynn JC, Stein SH, Dabbous MK. Cyclooxygenase-2 inhibitors decrease interleukin-1-stimulated prostaglandin E2 and IL-6 production by human gingival fibroblasts. *J Periodontol* 2003;74:1754-1763.
57. Slots J, Ting M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease. *Periodontol 2000* 2002;28:106-176.
58. Sutherland SE. The Role of Evidence-based Dentistry. *J Can Dent Assoc* 2001;67:204-206.
59. Höfler M. The Bradford Hill considerations on causality: a counterfactual perspective. *Emerging themes in epidemiology* 2005;2:11.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados e conclusão deste estudo ressalta-se a necessidade do acesso à saúde bucal para indivíduos com TF, a fim de prevenir o estabelecimento e progressão das DPs e possíveis complicações associadas. Estas ações poderão garantir atenção ao cuidado e à qualidade de vida a estas pessoas.

REFERÊNCIAS

1. Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS. Sickle hemoglobin (Hb S) allele and sickle cell disease: a HuGE review. *American Journal of Epidemiology* 2000;151:839-845.
2. Creary M, Williamson D, Kulkarni R. Sickle cell disease: current activities, public health implications, and future directions. *J Womens Health* 2007;16:575-582.
3. Heller P, Best WR, Nelson RB, Bechtel J. Clinical implications of sickle-cell trait and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in hospitalized black male patients. *N Engl J Med* 1979;300:1001-1005.
4. Schneider RG, Hightower B, Hosty TS, et al. Abnormal hemoglobins in a quarter million people. *Blood* 1976;48:629-637.
5. Strasser BJ. Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science* 1999;286:1488-1490.
6. Steinberg MH. Pathophysiology of sickle cell disease. *Baillière's clinical haematology* 1998;11:163-184.
7. Diggs LW, Ahmann CF, Bibb J. The incidence and significance of the sickle cell trait. *Ann Intern Med* 1933;7:769-778.
8. Sears DA. The morbidity of sickle cell trait: a review of the literature. *Am J Med* 1978;64:1021-1036.
9. Lange RD, Minnich V, Moore CV. In vitro differences in behavior of sickle cell anemia and trait erythrocytes produced by variations in O₂ tension and pH. *J Lab Clin Med.* 1950;36:848
10. Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng FO, Amoateng-Adjepong Y. Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review. *Am J Med* 2009;122:507-512.
11. Javed F, Correa FOB, Nooh N, Almas K, Romanos GE, Al-Hezaimi K. Orofacial Manifestations in Patients With Sickle Cell Disease. *Am J Med Sci* 2011;345:234-237
12. Silva WdS, Lastra A, Oliveira SFd, Klautau-Guimarães N, Grisolia CK. Avaliação da cobertura do programa de triagem neonatal de hemoglobinopatias em populações do Recôncavo Baiano, Brasil. *Cad de Saude Publica* 2006;22:2561-2566.

13. World Health Organization. Sickle cell anemia. Report by the secretariat. 59th World Health Assembly. April 2, 2006
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de Saúde Bucal na Doença Falciforme. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
15. Batista A, Andrade TC. Anemia falciforme: um problema de saúde pública no Brasil. *Universitas - Cienc Saúde*; 3(1): 83-99
16. Fry PH. The significance of sickle cell anemia within the context of the Brazilian government's racial policies'(1995-2004). *Hist. ciênc. saúde-Manguinhos* 2005;12:347-370.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doença Falciforme. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
18. Hebbel RP, Vercellotti GM, Nath KA. A systems biology consideration of the vasculopathy of sickle cell anemia: the need for multi-modality chemo-prophylaxis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2009;9:271.
19. Etienne-Julan M, Belloy M-S, Decastel M, Dougaparsad S, Ravion S, Hardy-Dessources M-D. Childhood sickle cell crises: clinical severity, inflammatory markers and the role of interleukin-8. *Haematologica* 2004;89:863-864.
20. Taylor LB, Nowak AJ, Giller RH, Casamassimo PS. Sickle cell anemia: a review of the dental concerns and a retrospective study of dental and bony changes. *Spec Care Dentist* 1995;15:38-42.
21. Costa CPS, Thomaz EBrAF, Souza SFC. Association between Sickle Cell Anemia and Pulp Necrosis. *J Endod* 2013:1-5
22. Onwubalili JK. Sickle cell disease and infection. *J Infect* 1983;7:2-20.
23. Benoist HM, Seck-Diallo A, Diagne I, et al. Evaluation of gingival condition in homozygous children and adolescents with sickle cell anemia in Senegal. *Odontostomatol Trop* 2006;29:12-18.

24. Crawford JM. Periodontal Disease in Sickle Cell Disease Subjects*. *J Periodontol* 1988;59:164-169.
25. Arowojolu MO. Periodontal probing depths of adolescent sickle cell anaemic (SCA) Nigerians. *J Periodontal Res* 1999;34:62-64.
26. Guzeldemir E, Toygar HU, Boga C, Cilasun U. Dental and periodontal health status of subjects with sickle cell disease. *J of Den Sci* 2011;6:227-234.
27. Passos CP, Santos PRB, Aguiar MRC, et al. Sickle cell disease does not predispose to caries or periodontal disease. *Spec Care Dentist* 2012;32:55-60.
28. Goldsmith JC, Bonham VL, Joiner CH, Kato GJ, Noonan AS, Steinberg MH. Framing the research agenda for sickle cell trait: building on the current understanding of clinical events and their potential implications. *Am J Hematol* 2013;87:340-346.
29. Whalley PJ, Martin FG, Pritchard JA. Sickle cell trait and urinary tract infection during pregnancy. *JAMA* 1964;189:903-906.
30. Williams TN, Mwangi TW, Roberts DJ, et al. An immune basis for malaria protection by the sickle cell trait. *PLoS Med.* 2005;2:e128. Epub 2005 May 31.
31. Westerman MP, Green D, Gilman-Sachs A, et al. Coagulation changes in individuals with sickle cell trait. *Am J Hematol.* 2002;69:89-94.
32. Bajpai M, Goel P, Bhutia O, et al. Massive ossifying fibroma of the mandible in a child. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2013;18:20.
33. Singh PM, Borle A, Trikha A. Giant oral tumor in a child with malnutrition and sickle cell trait: Anesthetic challenges. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013;29:380.
34. Gillis MV, West NM. Sickle cell disease and trait: an increase in trabecular spacing, a case study. *J Den Hyg* 2004;78:355.
35. Kornrnam KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: Assembling the players. *Periodontol 2000* 1997;14:33-53.
36. Dennison DK, Van Dyke TE. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontol 2000* 1997;14:54-78.

37. Offenbacher S. Periodontal diseases: Pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996;1:821-878.
38. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: Inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 1998;3:108-120.
39. Wahl SM, Hines KL, Imamichi T, Tian H, Shephard S, McCartney-Francis NL. Regulation of chronic inflammation. In: Genco R, Hamada S, Lehner T, McGhee J, Mergenhagen S, eds. *Molecular Pathogenesis of Periodontal Disease*. Washington DC: American Society for Microbiology Press: 1994:183-190.
40. Lohinai Z, Benedek P, Feher E, et al. Protective effects of mercaptoethylguanidine, a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase, in ligature-induced periodontitis in the rat. *Br J Pharmacol* 1998;123:353-360.
41. American Academy of Periodontology. Modulation of the Host Response in Periodontal Therapy (information paper). *J Periodontol* 2002;73:460-470.
42. Fujihashi K, Yoshiharu J, Beagley KW, et al. Cytokines and periodontal diseases: Immunopathological role of interleukins in chronic inflamed gingival tissues. *J Periodontol* 1993;64:400-406.
43. Armitage GC. Clinical evaluation of periodontal diseases. *Periodontol 2000* 1996;7:39-53.
44. American Academy of Periodontology. Diagnosis of Periodontal Diseases (position paper). *J Periodontol* 2003;74:1237-1247.
45. Armitage GC. Periodontal diseases: Diagnosis. *Ann Periodontol* 1996;1:37-215.
46. Greenstein G. The role of bleeding upon probing in the diagnosis of periodontal diseases. A literature review. *J Periodontol* 1984;55:684-688.
47. Attström R, Egelberg J. Emigration of blood neutrophils and monocytes into the gingival crevices. *J Periodont Res* 1970;5:48-55.
48. Hellden L, Lindhe J. Enhanced emigration of crevicular leukocytes mediated by factors in human dental plaque. *Scan J Dent Res* 1973;81:123-129.
49. Genco RJ, Slots J. Host responses in periodontal diseases. *J Dent Res* 1984;63:441-451.

50. American Academy of Periodontology. The pathogenesis of Periodontal Diseases. (Information paper). *J Periodontol* 1999;70:457-470.
51. Listgarten MA. Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol* 1986;13:418-430.
52. Alves CS, Andion J, Brandão MR, Menezes R. Mecanismos patogênicos da doença periodontal associada ao diabetes melito. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51:1050-1057.
53. Armitage GC. Diagnosing periodontal diseases and monitoring the response to periodontal therapy. In: *Perspectives on Oral Antimicrobial Therapeutics*. Littleton, MA: PSG Publishing Co.: 1987:47-60.
54. Brägger U. Radiographic parameters: Biological significance and clinical use. *Periodontol* 2000 2005;39:73-90.
55. (Capítulo de livro) Carranza FA, Carmago PM, Takei HH. Perda Óssea e Padrões de Destrução Óssea. In: Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Carranza's clinical periodontology*: Elsevier health sciences. 2011:144-154.
56. Lang NP, Hill RW. Radiographs in periodonties. *J Clin Periodontol* 1977;4:16-28.
57. Goodson JM, Haffajee AD, Socransky SS. The relationship between attachment level loss and alveolar bone loss. *J Clin Periodontol* 1984;11:348-359.
58. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol* 2000 1997;14:112-143.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/MA



DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO ENTRE ANEMIA FALCIFORME E DOENÇA PERIODONTAL: ASPECTOS CLÍNICOS, RADIOGRÁFICOS E NÍVEIS SALIVARES DE

Pesquisador: Soraia de Fátima Carvalho Souza

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 14606713.6.0000.5087

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHAO

Patrocinador Principal: FUND DE AMPARO A PESQUISA AO DESEN CIENTIFICO E TECNOLOGICO DO MARANHÃO - FAPEMA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 472.943

Data da Relatoria: 29/10/2013

Apresentação do Projeto:

O presente estudo do tipo coorte retrospectiva propõe-se a investigar a associação entre Anemia Falciforme (AF) e a doença periodontal (DP) por meio da avaliação dos aspectos clínicos e radiográficos e dos níveis salivares de imunoglobulina A (IgA) em pacientes assistidos pelo setor de Odontologia da Supervisão de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão (HEMOMAR) em São Luís, MA, Brasil.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo deste estudo é de que existe associação entre a Anemia Falciforme e a Doença Periodontal, considerando os aspectos clínicos, radiográficos e níveis salivares de IgA. Tendo por objetivo secundário estimar a prevalência da doença periodontal nos indivíduos com AF, TF e naqueles sem a doença e avaliar os níveis salivares de IgA em indivíduos com AF e TF e naqueles sem a doença.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Uma vez comprovada a hipótese de que a Anemia Falciforme está associada a doença periodontal este grupo de pesquisa propõe-se a elaborar um protocolo para o diagnóstico precoce da doença periodontal nos pacientes com Anemia Falciforme ou Traço Falciforme, contribuindo desta forma

Continuação do Parecer: 472.943

para a melhoria da qualidade de vida destes pacientes.

DESCONFORTOS E RISCOS AOS EXAMINADOS: É possível que ocorra leve sangramento gengival no momento do exame da gengiva e desconforto na adaptação do filme radiográfico. **BENEFÍCIOS E RETORNO PARA OS EXAMINADOS:** Os pacientes com doenças de gengival receberão tratamento periodontal básico (orientação à escovação, dieta, limpeza e aplicação de flúor) ou tratamento periodontal intensivo (orientação à escovação, dieta, remoção de tártaro acima e abaixo da gengiva e aplicação de flúor) no gabinete odontológico da HEMOMAR.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa com objetivos e metodologia adequados, repetindo os critérios éticos.

No entanto quanto ao Item VI- PROTOCOLO DE PESQUISA da RESOLUÇÃO Nº196/96 versão 2012, foram contemplados vários aspectos, mas ainda se faz necessária informação sobre a descrição da pesquisa (Item VI.2), compreendendo os seguintes itens: e) cronograma informando a duração total e as diferentes etapas da pesquisa, a partir da aprovação pelo Sistema CEP/CONEP; h) local da pesquisa: detalhar as instalações dos serviços, centros, comunidades e instituições nas quais se processarão as várias etapas da pesquisa; j) orçamento financeiro detalhado da pesquisa: recursos, fontes e destinação. Não há informação sobre fonte de recursos para a execução da pesquisa, com base no custo apresentado no orçamento da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

As considerações foram acatadas e corrigidas pela autora.

Recomendações:

Todas as recomendações foram acatadas e corrigidas pela autora.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram acatadas e corrigidas pela autora.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/MA



Continuação do Parecer: 472.943

SAO LUIS, 29 de Novembro de 2013

Assinador por:
FRANCISCO NAVARRO
(Coordenador)

ANEXO B – ARTIGO PUBLICADO NO PERIÓDICO JOURNAL OF PERIODONTAL RESEARCH



J Periodont Res 2015
All rights reserved

© 2015 John Wiley & Sons A/S.
Published by John Wiley & Sons Ltd

JOURNAL OF PERIODONTAL RESEARCH
doi:10.1111/jpre.12342

Are sickle cell anaemia and sickle cell trait predictive factors for periodontal disease? A cohort study

H. L. C. C. de Carvalho¹,
E. B. A. F. Thomaz²,
C. M. C. Alves¹, S. F. C. Souza¹
¹Postgraduate Dentistry Program, Federal University of Maranhão, São Luis, Maranhão, Brazil and ²Department of Public Health, Federal University of Maranhão, São Luis, Maranhão, Brazil

de Carvalho HLCC, Thomaz EBAF, Alves CMC, Souza SFC. Are sickle cell anaemia and sickle cell trait predictive factors for periodontal disease? A cohort study. *J Periodont Res* 2015; doi:10.1111/jpre.12342. © 2015 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd

Background and Objective: Periodontal diseases are associated with bacterial challenge and the host immune response, and are also modulated by genetic factors. There is evidence that sickle cell anaemia (SCA) does not represent a risk factor for periodontal diseases. However, it is still unclear whether the heterozygous condition [sickle cell trait (SCT)] is associated with periodontal diseases. SCT is a genetic condition that can cause vaso-occlusive events, which may be associated with a propensity to bacterial infections. The aim of this study was to investigate the association of SCA and SCT with periodontal diseases by evaluating clinical and radiographic characteristics.

Material and Methods: The sample ($n = 369$) was selected and divided into two groups: exposed groups [HbSS (SCA genotype) and HbAS (SCT genotype) = 246] and a nonexposed group (HbAA = 123). HbAA consisted of individuals without SCA and SCT. The clinical parameters evaluated were plaque index, gingival index, calculus index, clinical probing depth, clinical attachment level, gingival recession, tooth mobility and furcation involvement. The percentage of alveolar bone loss was measured using a Schei ruler. Binomial and Poisson regressions were used to estimate correlations of interest ($\alpha = 0.05$).

Results: None of the periodontal parameters was associated with SCA. SCT was associated with gingivitis ($p = 0.041$) and periodontitis ($p = 0.002$). Individuals with SCT had a lower plaque index ($p = 0.044$) but a higher calculus index ($p = 0.003$) and greater alveolar bone loss ($p = 0.010$) compared with subjects in the HbAA group.

Conclusions: SCT can act as a predictor for establishment of periodontal diseases. There was no correlation between SCA and periodontal diseases.

Soraia de Fátima Carvalho Souza, DDS, DMD, PhD, MS, School of Dentistry of Federal University of Maranhão, Av. dos Portugueses, 1966, Cidade Universitária – Bacanga, CEP 65085-580 – São Luis, MA, Brazil
Tel/fax: +55 98 330 19575
e-mail: endosoraia@gmail.com

Key words: dental radiography; epidemiology; gingivitis; periodontal diseases; periodontitis; sickle cell anaemia; sickle cell trait

Accepted for publication October 11, 2015

Introduction

Sickle cell diseases (SCDs) include a set of genetic disorders in which the presence of a modified form of haemoglobin (HbS), resulting from a

point mutation in the β -chain of normal haemoglobin (HbA), causes morphological alterations of erythrocytes (1). Sickle cell anaemia (SCA) results from homozygous inheritance of the HbS gene (HbSS genotype) and is the

most severe and prevalent form of SCD. SCA is considered a public health problem among the noncommunicable neglected diseases (2). Sickle cell trait (SCT) is characterized by heterozygous inheritance of the

genes coding for normal haemoglobin (HbA) and mutant haemoglobin (HbS) (HbAS genotype) but the absence of clinical symptoms under physiological conditions (3).

It is believed that, owing to the high susceptibility to infections, patients with SCA are more susceptible to periodontal diseases, which are infections conditions triggered by the presence of periodontal pathogens and are influenced by the host cellular and humoral immune response (4–6). However, most epidemiological studies refute this hypothesis (7–11). Moreover, the association of SCT with periodontal diseases is unclear.

Although SCT is described as benign, individuals with this condition may show significant clinical complications in situations of hypoxia where HbS molecules polymerize and cause morphological changes to the erythrocytes, making them less flexible and more adherent to the vascular endothelium, and resulting in vaso-occlusive events and subsequent ischaemia, infarction and tissue necrosis similar to those associated with SCA (12). Venous thromboembolic events associated with SCT can lead to increased coagulation activity and increased levels of blood monocytes, which play an important role in tissue damage (13). It is hypothesized that these changes, combined with bacterial challenge and consequent host immune response, may encourage the development of periodontal diseases. The objective of this study was to test the hypothetical correlation of SCA and SCT with periodontal diseases through the evaluation of clinical and radiographic characteristics.

Material and methods

Study design

This cohort study was conducted in two phases: a retrospective phase and a prospective phase. The exposures (HbSS and HbAS) and the outcomes of interest (periodontal diseases) occurred before the study. Participants were selected on the basis of the retrospective investigation of the diagnosis of exposure, which was obtained

from hospital records. Therefore, the exposures were identified retrospectively and the outcomes were diagnosed prospectively.

The study participants were grouped on the basis of exposure status and were divided into two exposed groups and one nonexposed group. Patients with SCA (HbSS) and SCT (HbAS) were selected to form the two exposed groups, and patients without SCA or SCT (HbAA) were selected to form the nonexposed group. For all groups, both SCA and SCT were diagnosed by haemoglobin electrophoresis at birth. This study was approved by the Human Subjects Ethics Board (no. 472.943/2013)

Sample calculation

The sample size was calculated on the basis of the difference in the effect size between the exposed and nonexposed groups. Therefore, a sample of 112 patients with SCA, 112 patients with SCT and 112 patients without the disease ($n = 336$), at a ratio of 1 : 1 : 1, had a 90% power to detect significant prevalence ratios of 2.06, considering a periodontal disease prevalence of 30% among the nonexposed group (14), with a 95% confidence level. To compensate for possible losses, an additional 10% was added to the original number of participants calculated to be required for sample validity.

Selection of study participants

For the HbSS group, 123 individuals, > 12 years of age, with SCA who received care at the Dentistry Sector of the Supervision of Haematology and Hemotherapy of Maranhão (HEMOMAR) were selected by simple random sampling. For the HbAS group, relatives of the individuals with SCA were recruited. The HbAA group consisted of neighbours of the exposed individuals who did not have SCA or SCT.

Individuals with other systemic conditions that represented a risk factor for the establishment of periodontal diseases (such as diabetes, obesity, chronic kidney disease, AIDS) periodontal treatment, antibiotic or anti-inflamma-

tory therapy in the last 6 mo and current or previous orthodontic treatment were excluded. Edentulous individuals and pregnant or breastfeeding women ($n = 47$) were also excluded from the study.

Data collection was performed by previously trained staff who were blinded to the study results ($\kappa = 0.87$). In an interview, a clinical form containing the following data was completed: name; gender; self-reported race; age (in years); socio-economic class according to the criteria established by the Brazilian Association of Survey Companies (15); behavioural habits; general health status; and aspects related to oral health.

Evaluation of clinical and radiographic periodontal parameters

The periodontal evaluation was performed by a single examiner ($\kappa = 0.82$) under artificial light using a mouth mirror and a Williams periodontal probe (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA).

The following periodontal parameters were evaluated: plaque index (PI), gingival index (GI), calculus index (CI), clinical probing depth (CPD), gingival recession, clinical attachment level, bleeding on probing (BOP), furcation involvement, tooth mobility and alveolar bone loss.

Calculation of PI (16), GI (17) and CI (18) involved assessment of the four flat surfaces of each tooth, where each surface received a score of between 0 and 3. CPD, gingival recession and clinical attachment level were evaluated at six regions on each tooth and measured in millimetres. Furcation involvement (16) was evaluated using a Nabers 2N probe (Hu-Friedy). Tooth mobility (19) was evaluated with two metallic instruments supported horizontally in the dental crowns, where continuous force was applied to permit possible movement.

Individuals with bleeding on probing of $\geq 25\%$ of the tooth regions were considered to have gingivitis (20). Periodontitis was considered to be present when four or more teeth had one or more regions with a CPD of ≥ 4 mm, clinical attachment

level of ≥ 3 mm and the presence of BOP (20).

To assess alveolar bone loss, full-mouth radiographic examinations were performed according to a standardized parallel technique (21) with conventional radiographic positioners (Cone Indicator[®]; Indusbello, Londrina, Paraná, Brazil). Radiographic films (Insight No. 2; Kodak, Manaus, Amazonas, Brazil) and an X-ray device (XRM; Rhos, Rio de Janeiro, Brazil) operating at 60 kVp and 10 mA were used. The 4689 radiographic films were processed in a portable box using a manual-visual method. Radiographic images were analysed by three calibrated examiners ($\kappa = 0.83$) using a light box with margins covered with black masking tape. Alveolar bone loss was assessed using a Schei ruler (22) made of transparent plastic, consisting of a set of equidistant lines that diverge from a common point, with 10 intervals, each representing 1 mm (10%) of bone loss. The evaluation was dichotomized into a 'yes' or 'no' response for whether the participant presented at least two regions with bone loss of $\geq 30\%$ along the root length in two or more nonadjacent teeth upon radiographic examination.

Statistical analysis

Absolute frequencies and percentages were estimated for the categorical variables, and the mean \pm standard deviation and median \pm interquartile deviation were estimated for the numerical variables. The Shapiro-Wilk test was used to evaluate data distribution. Frequencies and medians between the groups were compared using Fisher's exact test, the chi-square test and the Kruskal-Wallis test.

To estimate the correlations of interest, regression analysis was performed using a stepwise modelling strategy. Crude and adjusted prevalence ratios and the respective 95% confidence intervals were calculated using binomial regression when the outcome was dichotomous and using Poisson regression when the outcome was numeric. Covariates with statisti-

cal significance of 20% for the crude correlations between periodontal diseases and the covariates were selected to comprise the multivariate models in the modelling process. The statistical analyses were performed using Stata software version 12.0 (Stata-Corp[®], College Station, TX, USA). The significance level for rejecting the null hypothesis was 5%.

Results

Data distribution according to age was asymmetrical. The absolute frequencies (n) and median \pm interquartile deviation for the exposed groups were as follows: HbSS ($n = 123$; 17 ± 13 years) and HbAS ($n = 123$; 33 ± 8 years) and $n = 123$ and 36 ± 19 years for the nonexposed group HbAA.

Table 1 presents the demographic and socio-economic characteristics, behavioural habits, general health status and aspects related to oral health. The sample comprised predominantly women (79.7%), country dwellers (52.3%), members of socio-economic class C (55.7%), nonsmokers (93%) and individuals who did not regularly visit the dentist (60.7%). Groups were similar with regard to the use of illegal drugs and the presence of renal diseases, bone diseases, metabolic diseases and other diseases ($p > 0.05$).

Table 2 shows that clinical parameters of periodontal diseases were different between the groups ($p < 0.001$), except for the percentage of teeth with mobility and teeth with furcation lesions. There were differences between the groups for qualitative variables ($p < 0.001$).

In the generalized linear model with binomial distribution, significant correlations were detected between HbSS and HbAS groups for periodontal diseases. The variables with $p < 0.20$ were selected to compose the adjusted regression model and those with $p < 0.10$ were maintained.

Table 3 shows the correlation of clinical and radiographic periodontal parameters between SCA and SCT. After adjusted analysis for confounding variables, PI ($p = 0.044$), CI ($p = 0.003$) and bone loss ($p = 0.010$)

were associated with SCT. PI was 11% lower and CI and bone loss were 74% and 51% higher, respectively, than in the HbAA group. None of the periodontal parameters evaluated was associated with SCA.

The covariates age, ethnicity, place of residence, socio-economic class, alcohol consumption, use of medications, allergy history, last visit to the dentist, regular visits to the dentist and groups were selected as potential confounders in the adjusted models. After adjustment for covariables, the analysis indicated a correlation between SCT and gingivitis and between SCT and periodontitis ($p < 0.05$; Table 4).

Discussion

The results of this study suggest that SCT may represent a risk indicator for the establishment of periodontal diseases. The findings indicate that, after adjustment for confounding variables, the HbAS group showed an association with $> 30\%$ bone loss, a criterion related to a diagnosis of periodontitis. A similar study (7) compared groups of individuals with SCDs, with SCT and without SCDs, and found no associations between periodontal diseases and SCDs or SCT. This study found a higher level of bone loss in subjects with SCT than in subjects of the control group (1.7 ± 1.0 mm vs. 1.4 ± 0.9 mm; $p < 0.05$). However, these average values (< 3 mm) were not compatible with periodontitis.

Trabecular bone changes in radiography, resulting from abnormal bone development, are frequently observed in individuals with SCT (23,24). In a case report (25), clear changes in trabecular bone patterns in a patient with SCT were observed, resulting from increased haematopoiesis in medullary spaces. The increase in trabecular spaces may lead to decreased bone density, making the bone more susceptible to pathological and progressive effects of periodontitis, such as bone loss. Because they are considered asymptomatic, individuals with SCT who comprised the study sample did not receive haematological

Table 1. (continued)

| Variables | Total sample | | Exposed groups | | | | Nonexposed group | | p-value |
|----------------------------|--------------|----------------|----------------|----------------|------|----------------|------------------|----------------|----------------------|
| | | | HbSS | | HbAS | | HbAA | | |
| | n | % ^a | n | % ^b | n | % ^b | n | % ^b | |
| No | 335 | 90.8 | 111 | 33.1 | 111 | 33.1 | 113 | 33.8 | 0.878 ^c |
| Yes | 34 | 9.2 | 12 | 35.3 | 12 | 35.3 | 10 | 29.4 | |
| Last visit to the dentist | | | | | | | | | |
| 1 year | 185 | 50.1 | 87 | 47.0 | 42 | 22.7 | 56 | 30.3 | < 0.001 ^d |
| ≥ 1 year | 170 | 46.1 | 33 | 19.4 | 78 | 45.9 | 59 | 34.7 | |
| Never visited | 14 | 3.8 | 3 | 21.4 | 3 | 21.4 | 8 | 57.2 | |
| Periodic visits to dentist | | | | | | | | | |
| Yes | 145 | 39.3 | 85 | 58.6 | 22 | 15.2 | 38 | 26.2 | < 0.001 ^e |
| No | 224 | 60.7 | 38 | 17.0 | 101 | 45.1 | 85 | 37.9 | |

Statistically significant *p*-values ($\alpha = 0.05$) are given in bold.

^a100% in the column.

^b100% across the row.

^cChi-square test.

^dFisher's exact test.

HbAA, genotype of individuals without SCA and SCT; HbAS, sickle cell trait (SCT) genotype; HbSS, sickle cell anaemia (SCA) genotype.

treatment, dental care or motivation for oral hygiene in conjunction with blood therapy, which could have facilitated the development of periodontal diseases because of this group's propensity to infections.

To date, no previous publications have discussed the possible complications that may occur during routine periodontal treatment of patients with SCT. Routine dental care and oral hygiene are important to prevent loss of teeth and infections that may lead to further complications of SCA (26,27). In patients with SCA, dental treatments should be conservative and stress free, because otherwise this may provoke a sickle cell crisis (26). In specific situations, individuals with SCT may experience complications similar to those experienced by individuals with SCA. Therefore, these same precautions should be adopted for individuals with SCT.

Our results indicated no correlation between SCA and periodontal diseases, a finding already observed in the majority of previous studies (7–11). It has been reported that inflammatory conditions and severity of periodontal diseases in individuals with SCA seem to be correlated with oral hygiene conditions but not with the haematological disorder (10). A prospective comparative study (9)

showed that GI and PI were higher in patients with SCA than in those without SCA. However, no association was found between SCA and periodontal diseases. In contrast, other studies have reported that the hypothesis that SCA can affect the periodontal status should be considered, even if risk factors have not been established between these two diseases (6,28). A previous study (28) indicated that periodontitis was less frequent in individuals with HbSS, and periodontitis was identified as a protective factor for patients with SCA (odds ratio = 0.381, 95% confidence interval = 0.130–1.118). However, tooth mobility was significantly increased in these individuals compared with the control group (1.0 ± 0.8 vs. 0.5 ± 0.4 ; $p < 0.001$).

In this study, diagnosis of periodontal diseases was determined by the evaluation of multiple clinical parameters. All parameters were statistically different between the groups, except for tooth mobility and furcation involvement. PI, GI and CI were used to assess oral hygiene conditions of the individuals and to identify the presence of factors associated with the aetiology of periodontal diseases. The adjusted analyses indicated that PI was 11% lower and CI was 74% higher in subjects with SCT than in

subjects of the HbAA group. In contrast, a previous study found that individuals with SCT showed a higher PI (1.2 ± 0.5) than controls (1.0 ± 0.6), but these values were not significantly different (7). The results of the present study suggest that these individuals have more periodontal diseases, although they present less visible plaque, confirming the findings of L oe *et al.* (29), who showed that the quantity of biofilm is not always associated with severity of periodontal diseases. The plausibility of this finding may be related to immunological factors that exacerbate the inflammatory response, including the increase in serum monocyte levels that precedes the release of pro-inflammatory cytokines (12). These cytokines are associated with periodontal damage, which involves bone resorption and stimulation of proteinase activity in periodontal tissues (30).

The criterion employed in this study for the diagnosis of periodontitis was chosen because of its higher sensitivity and specificity for detecting periodontal changes, and it has already been used in other studies on the correlation between periodontal diseases and systemic diseases (20,31). It is believed that, considering the low median age of the study population, the criterion for diagnosis of chronic

6 de Carvalho et al.

Table 2. Evaluation of quantitative (a) and qualitative (b) clinical and radiographic periodontal parameters in a study sample from São Luis (Maranhão, Brazil, 2013)

| Variables | Exposed groups | | | | Nonexposed group | | <i>p</i> -value ^b |
|---------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|------------------------------|
| | HbSS | | HbAS | | HbAA | | |
| Quantitative | μ (\pm SD) | <i>m</i> (\pm IQD) | μ (\pm SD) | <i>m</i> (\pm IQD) | μ (\pm SD) | <i>m</i> (\pm IQD) | |
| PI | 1.57 \pm 0.81 | 1.00 \pm 1.14 | 1.77 \pm 0.88 | 1.00 \pm 2.00 | 2.03 \pm 0.77 | 2.00 \pm 2.00 | < 0.001 |
| GI | 0.22 \pm 0.35 | 0.038 \pm 0.38 | 0.48 \pm 0.49 | 0.29 \pm 0.82 | 0.29 \pm 0.50 | 0.00 \pm 0.377 | < 0.001 |
| CI | 0.08 \pm 0.20 | 0.00 \pm 0.05 | 0.49 \pm 0.58 | 0.27 \pm 0.78 | 0.29 \pm 0.55 | 0.00 \pm 0.40 | < 0.001 |
| CPD | 1.94 \pm 0.39 | 1.956 \pm 0.439 | 2.21 \pm 0.54 | 2.081 \pm 0.561 | 2.18 \pm 0.55 | 2.03 \pm 0.57 | < 0.001 |
| GR | 0.04 \pm 0.18 | 0 | 0.15 \pm 0.32 | 0.022 \pm 0.167 | 0.24 \pm 0.53 | 0.031 \pm 0.271 | < 0.001 |
| CAL | 1.91 \pm 0.57 | 1.942 \pm 0.453 | 2.33 \pm 0.75 | 2.137 \pm 0.706 | 2.38 \pm 0.93 | 2.095 \pm 0.669 | < 0.001 |
| BOP | 0.09 \pm 0.23 | 0.014 \pm 0.093 | 0.18 \pm 0.19 | 0.104 \pm 0.272 | 0.11 \pm 0.21 | 0.000 \pm 0.107 | < 0.001 |
| % TM | 0.13 \pm 1.10 | 0 | 0.53 \pm 3.64 | 0 | 0.62 \pm 4.26 | 0 | 0.523 |
| % TFI | 0 | 0 | 0.14 \pm 1.28 | 0 | 0.27 \pm 1.85 | 0 | 0.242 |
| Qualitative | <i>n</i> (%) | | <i>n</i> (%) | | <i>n</i> (%) | | <i>p</i> -value ^b |
| Periodontitis | | | | | | | |
| No | 102 (38.9) | | 66 (25.2) | | 94 (35.9) | | < 0.001 |
| Yes | 21 (19.6) | | 57 (53.3) | | 29 (27.1) | | |
| Gingivitis | | | | | | | |
| No | 99 (32.4) | | 94 (30.7) | | 113 (36.9) | | 0.004 |
| Yes | 24 (38.1) | | 29 (46) | | 10 (15.9) | | |
| Bone loss | | | | | | | |
| No | 109 (37.8) | | 82 (28.5) | | 97 (33.7) | | < 0.001 |
| Yes | 14 (17.3) | | 41 (50.6) | | 26 (32.1) | | |

Statistically significant *p* values ($\alpha = 0.05$) are given in bold.

^aKruskal–Wallis test.

^bChi-square test.

BOP, bleeding on probing; CAL, clinical attachment level; CI, calculus index; CPD, clinical probing depth; GI, gingival index; GR, gingival recession; HbAA, genotype of individuals without SCA and SCT; HbAS, sickle cell trait (SCT) genotype; HbSS, sickle cell anaemia (SCA) genotype; IQD, interquartile deviation; μ , average; *m*, median; *n*, absolute frequency; PI, plaque index; SD, standard deviation; % TM, percentage of teeth with mobility; % TFI, percentage of teeth with furcation involvement.

periodontitis (CPD > 4 mm and clinical attachment level > 6 mm) could have a low sensitivity for detecting the disease in its early stages (32). Furthermore, the criterion is more specific because it employs a combination of three clinical parameters (CPD, clinical attachment level and BOP) in six regions on each tooth present in the oral cavity. Therefore, this strategy decreases the possibility of false-positive and false-negative diagnoses of periodontal diseases. In other studies that evaluated the correlation between SCA and periodontal diseases, only partial examinations were performed (10), or one or two clinical parameters were considered (8,9), which hindered the diagnosis of periodontal diseases.

In the unadjusted analyses, the covariates age, residence in the countryside, socio-economic classes D and E, and few dental visits were associated with a higher prevalence of

periodontal diseases. These sociodemographic conditions, particularly age and lack of oral health care, have been associated with periodontal diseases in previous studies (33,34). In this study, the median age of subjects in the HbSS group was 17 years, which was lower than the median age of subjects in the HbAS group (33 years) and in the HbAA group (36 years), and this could bias the correlation estimates towards the null hypothesis in the HbSS group. However, it is known that individuals with SCA have low survival rates, with median age of death between 26 and 31 years, and this limitation precluded the inclusion of older individuals in the study population (35). In addition, the age of subjects in the control group was higher than the age of patients in the exposed groups, which could explain the differences observed. It is known that periodontal diseases are chronic conditions and older

subjects can have more severe implications, such as tooth loss (36), that could decrease the number of affected sites and subestimate the prevalence of periodontal diseases in nonexposed individuals. Therefore, to correct possible confounding biases, the age variable was maintained in the adjusted multivariate model.

The use of medications acted as a possible protective factor for periodontal diseases ($p < 0.001$). Individuals with SCA use medications such as folic acid and hydroxyurea on a continuous basis. These medications help to prevent complications by increasing fetal haemoglobin levels and decreasing adhesion of sickle red cells to endothelium, thereby decreasing the number of vaso-occlusive events that can lead to oral and systemic complications (37). Furthermore, administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antibiotics can control the harmful effects of periodontal diseases. Nons-

Table 3. Adjusted correlation of clinical and radiographic parameters of periodontal diseases for exposed and nonexposed groups in a study sample from São Luis (Maranhão, Brazil, 2013)

| Parameter | HbSS | | | HbAS | | |
|------------------------|-----------------|-----------|------------------------------|-----------------|-----------|------------------------------|
| | PR ^a | 95% CI | <i>p</i> -value ^k | PR ^a | 95% CI | <i>p</i> -value ^k |
| PI ^b | 0.90 | 0.79–1.02 | 0.101 | 0.89 | 0.80–1.00 | 0.044 |
| GI ^c | 1.01 | 0.65–1.55 | 0.978 | 1.36 | 0.96–1.93 | 0.079 |
| CI ^d | 0.93 | 0.52–1.67 | 0.814 | 1.74 | 1.20–2.52 | 0.003 |
| BOP ^e | 1.28 | 0.75–2.19 | 0.368 | 1.44 | 0.98–2.12 | 0.066 |
| CPD ^f | 0.99 | 0.92–1.06 | 0.737 | 0.99 | 0.93–1.05 | 0.720 |
| GR ^g | 1.09 | 0.47–2.55 | 0.832 | 1.01 | 0.58–1.77 | 0.958 |
| CAL ^h | 0.98 | 0.89–1.07 | 0.677 | 0.97 | 0.90–1.06 | 0.496 |
| % TM ⁱ | 0.62 | 0.08–4.60 | 0.639 | 1.43 | 0.28–4.60 | 0.666 |
| Bone loss ^j | 1.53 | 0.91–2.57 | 0.106 | 1.51 | 1.10–2.08 | 0.010 |

BOP, bleeding on probing; CAL, clinical attachment level; CI, calculus index; CPD, clinical probing depth; GI, gingival index; GR, gingival recession; HbAA, genotype of individuals without SCA and SCT; HbAS, sickle cell trait (SCT) genotype; HbSS, sickle cell anaemia (SCA) genotype; IQD, interquartile deviation; μ , average; *m*, median; *n*, absolute frequency; PI, plaque index; SD, standard deviation; % TM, percentage of teeth with mobility; % TFI, percentage of teeth with furcation involvement. HbAA, genotype of individuals without SCA and SCT; HbAS, sickle cell trait (SCT) genotype; HbSS, sickle cell anaemia (SCA) genotype. 95% CI, 95% confidence interval; BOP, bleeding on probing; CAL, clinical attachment level; CI, calculus index; CPD, clinical probing depth; GI, gingival index; HbAS, sickle cell trait (SCT) genotype; HbSS, sickle cell anaemia (SCA) genotype; PI, plaque index; PR, prevalence ratio; % TM, percentage of teeth with mobility.

^aStatistically significant *p* values ($\alpha = 0.05$) are given in bold.

^bAssociation adjusted for age, alcohol consumption, hypertension and regular visits to the dentist.

^cAssociation adjusted for age, socio-economic class, alcohol consumption and last visit to the dentist.

^dAssociation adjusted for age, socio-economic class, use of medications, liver disease and last visit to the dentist.

^eAssociation adjusted for age, socio-economic class and last visit to the dentist.

^fAssociation adjusted for age, socio-economic class, liver disease and use of medications.

^gAssociation adjusted for age, alcohol consumption, use of medications, allergy and last visit to the dentist.

^hAssociation adjusted for age, socio-economic class, use of medications and liver disease.

ⁱAssociation adjusted for ethnicity, socio-economic class, alcohol consumption and bone diseases.

^jAssociation adjusted for age, socio-economic class, smoking history, bone disease and last visit to the dentist.

^kMultivariate Poisson regression ($\alpha = 0.05$).

Table 4. Adjusted correlation of periodontal diseases for exposed and nonexposed groups in a study sample from São Luis (Maranhão, Brazil, 2013)

| | HbSS | | | HbAS | | |
|---------------|-----------------|-----------|------------------------------|-----------------|-----------|------------------------------|
| | PR ^a | 95% CI | <i>p</i> -value ^c | PR ^b | 95% CI | <i>p</i> -value ^c |
| Gingivitis | | | | | | |
| No | 1.0 | | | 1.0 | | |
| Yes | 0.79 | 0.36–1.73 | 0.560 | 1.99 | 1.02–3.86 | 0.041 |
| Periodontitis | | | | | | |
| No | 1.0 | | | 1.0 | | |
| Yes | 1.35 | 0.71–2.58 | 0.356 | 1.76 | 1.23–2.52 | 0.002 |

Statistically significant *p* values ($\alpha = 0.05$) are given in bold.

^aPrevalence ratio adjusted for age, ethnicity, use of medications and periodic visits to the dentist.

^bPrevalence ratio adjusted for age, alcohol consumption, use of medications and allergy.

^cBinomial regression ($\alpha = 0.05$).

95% CI, 95% confidence interval; HbAS, sickle cell trait genotype; HbSS, sickle cell anaemia genotype; PR, prevalence ratio.

teroid anti-inflammatory drugs block the activity of pro-inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases, decrease osteoclast activity and, when used in combination with periodontal therapy, can lead to further reduction in periodontal pockets (38). Antibiotics kill or inhibit the growth of microorganisms and they are particularly useful in controlling severe periodontal infections, consequently inhibiting the occurrence of periodontal diseases (39). Although the use of anti-inflammatory drugs and antibiotics 6 mo before the study was an exclusion criterion, memory biases are characteristic of retrospective studies and may also have influenced the results (40). However, the regression models were adjusted for potentially confounding variables, minimizing the influence of these variables on the correlations of interest.

A limitation of this study is related to the lack of information on estimated outcomes, which is one of the assumptions of causality studies (41). However, because exposure was recorded at birth, it is possible to demonstrate the temporal anticipation of exposure in relation to the outcome. Another limitation is related to the lack of assessments of serum cytokine level, which could explain possible immunological relationships between SCT and periodontal diseases. Further research should assess whether specific blood biomarkers are mediating this association.

To the best of our knowledge, no previous studies have evaluated the association between SCT and periodontal diseases using multivariate analyses. The only study we encountered has methodological limitations, such as a small sample size and evaluations using partial examinations (7). Of note, composition of the sample in the present study was calculated and the sample size had sufficient power to detect differences between the groups.

In conclusion, our findings suggest that SCT is associated with gingivitis and periodontitis and therefore may act as a potential risk indicator for the establishment of periodontal diseases. In addition, no correlation was observed between SCA and periodontal diseases.

Acknowledgements

This study was supported by project grant 00540/12 from Maranhão Research Foundation (FAPEMA). The authors are also grateful to professionals of the Dentistry Sector of HEMOMAR.

Conflict of interest

Authors have no commercial relationships to declare and report no conflicts of interest related to this study.

References

- Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010;376:2018-2031.
- Lopez AD, Williams TN, Levin A et al. Remembering the forgotten non-communicable diseases. *BMC Med* 2014;12:200.
- Steinberg MH. Pathophysiology of sickle cell disease. *Baillieres Clin Haematol* 1998;11:163-184.
- Korрман KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000* 1997;14:33-53.
- Onwuhaliu JK. Sickle cell disease and infection. *J Infect* 1983;7:2-20.
- Benoist HM, Seck-Diallo A, Diagne I et al. Evaluation of gingival condition in homozygous children and adolescents with sickle cell anemia in Senegal (in French). *Odontostomatol Trop* 2006;29:12-18.
- Crawford JM. Periodontal disease in sickle cell disease subjects*. *J Periodontol* 1988;59:164-169.
- Arowojolu MO. Periodontal probing depths of adolescent sickle cell anaemic (SCA) Nigerians. *J Periodontol Res* 1999;34:62-64.
- Guzeldemir E, Toygar HU, Boga C, Cilsum U. Dental and periodontal health status of subjects with sickle cell disease. *J Dent Sci* 2011;6:227-234.
- Passos CP, Santos PRB, Aguiar MRC et al. Sickle cell disease does not predispose to caries or periodontal disease. *Spec Care Dentist* 2012;32:55-60.
- Veiga PC, Schroth RJ, Guedes R, Freire SM, Nogueira-Filho G. Serum cytokine profile among Brazilian children of African descent with periodontal inflammation and sickle cell anaemia. *Arch Oral Biol* 2013;58:505-510.
- Javed F, Correa FOB, Nooh N, Almas K, Romanos GE, Al-Hezimi K. Orofacial Manifestations in Patients With Sickle Cell Disease. *Am J Med Sci* 2011;345:234-237.
- Goldsmith JC, Bonham VL, Joiner CH, Kato GJ, Noonan AS, Steinberg MH. Framing the research agenda for sickle cell trait: building on the current understanding of clinical events and their potential implications. *Am J Hematol* 2013;87:340-346.
- Wahlén A, Jansson H, Klinge B, Lundgren N, Akerman S, Norderyd O. Marginal bone loss in the adult population in the county of Skåne, Sweden. *Swed Dent J* 2012;37:39-47.
- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa - ABEP. Critério de Classificação Econômica Brasil 2010 (in Portuguese). Available at <http://www.abep.org/Servicos/Download.aspx?id=05>. Accessed at August 10, 2012.
- Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964;22:121-135.
- Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963;21:533-551.
- Bjorby A, Loe H. The relative significance of different local factors in initiation and development of periodontal inflammation. *J Periodontol Res* 1967;2:76-77.
- Hamp SE, Nyman S, Lindhe J. Periodontal treatment of multi rooted teeth. *J Clin Periodontol* 1975;2:126-135.
- Gomes-Filho IS, Passos JDS, Cruz SS et al. The association between postmenopausal osteoporosis and periodontal disease. *J Periodontol* 2007;78:1731-1740.
- Eggen S. Standardiserad intraoral röntgen-teknik. *Sver Tandlaekarfoerb* 1969;61:867-872.
- Schei O, Waerhaug A, Lodval A, Arno A. Alveolar bone loss as related to oral hygiene and age. *J Periodontol* 1959;30:7-16.
- Prowler JR, Smith EW. Dental bone changes occurring in sickle-cell diseases and abnormal hemoglobin traits I. *Radiology* 1955;68:762-769.
- Halstead CL. Oral manifestations of hemoglobinopathies. A case of homozygous hemoglobin C disease diagnosed as a result of dental radiographic changes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1970;30:615-623.
- Gillis MV, West NM. Sickle cell disease and trait: an increase in trabecular spacing, a case study. *J Dent Hyg* 2004;78:355-359.
- Mulimani P, Ballas SK, Abas AB, Karanth L. Treatment of dental complications in sickle cell disease (Protocol). *Cochrane Libr* 2015;4:1-10.
- Devine BP. What dentists should know about sickle cell disease. *J Mich Dent Assoc* 2014;96:36-38.
- Benoist HM, SeckDiallo A, Diop S et al. Periodontal conditions in young sickle cell anaemia Senegalese patients (in French). *Dakar Med* 2008;53:91-98.
- Loe H, Anerud A, Boysen H, Morrison EC. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate, and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol* 1986;13:431-440.
- Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol 2000* 1997;14:112-143.
- Gomes-Filho IS, Santos CML, Cruz SS et al. Periodontitis and nosocomial lower respiratory tract infection: Preliminary findings. *J Clin Periodontol* 2009;36:380-387.
- American Academy of Periodontology. Parameter on chronic periodontitis with advanced loss of periodontal support (Parameters of care supplement). *J Periodontol* 2000;71:856-858.
- Dolan TA, Gilbert GH, Ringelberg ML et al. Behavioral risk indicators of attachment loss in adult Floridians. *J Clin Periodontol* 1997;24:223-232.
- Chambrone L, Chambrone D, Lima LA, Chambrone LA. Predictors of tooth loss during long-term periodontal maintenance: a systematic review of observational studies. *J Clin Periodontol* 2010;37:675-684.
- Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiology of sickle cell disease hospital admissions in Brazil (in Portuguese). *Rev Saude Publica* 2005;39:943-949.
- Lee CT, Huang HY, Sun TC, Karimbux N. Impact of patient compliance on tooth loss during supportive periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res* 2015;94:777-786.
- Ndefo UA, Maxwell AE, Nguyen H, Chiobi TL. Pharmacological management of sickle cell disease. *PT* 2008;33:238-243.
- Kirkwood KL, Cireli JA, Rogers JE, Giannobile WV. Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2007;43:294-315.
- Slots J, Ting M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease. *Periodontol 2000* 2002;28:106-116.
- Sutherland SE. The Role of Evidence-based Dentistry. *J Can Dent Assoc* 2001;67:204-206.
- Höfer M. The Bradford Hill considerations on causality: a counterfactual perspective. *Emerg Themes Epidemiol* 2005;2:11.

APÊNDICE I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Título da pesquisa: **Associação entre Anemia Falciforme e doença periodontal: aspectos clínicos, radiográficos e níveis salivares de Imunoglobulina A.**

Pesquisadora responsável: SORAIA DE FÁTIMA CARVALHO SOUZA

Pesquisadora secundária: HALINNA LARISSA CRUZ CORREIA DE CARVALHO

Instituição a que pertence à pesquisadora responsável: UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO (UFMA)

Você está sendo convidado (a) para participar, como voluntário(a), da pesquisa *Associação entre Anemia Falciforme e severidade da doença periodontal: aspectos clínicos, radiográficos e níveis salivares de Imunoglobulina A*. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte deste estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é a sua e a outra da pesquisadora responsável. Em caso de recusa você não será penalizado (a) de forma alguma.

INFORMAÇÕES DA PESQUISA

OBJETIVO: Descobrir se pacientes com Anemia Falciforme têm maior chance de desenvolver doenças de gengiva.

PROCEDIMENTOS: Serão coletados seus dados pessoais e será avaliada a condição de seus dentes e da sua gengiva por meio de exames clínicos e radiográficos e coleta de saliva.

DESCONFORTOS E RISCOS AOS EXAMINADOS: É possível que ocorra leve sangramento gengival no momento do exame da gengiva e desconforto na adaptação do filme radiográfico.

BENEFÍCIOS E RETORNO PARA OS EXAMINADOS: Os pacientes com doenças de gengival receberão tratamento periodontal básico (orientação à escovação, dieta, limpeza e aplicação de flúor) ou tratamento periodontal intensivo (orientação à escovação, dieta, remoção de tártaro acima e abaixo da gengiva e aplicação de flúor) no gabinete odontológico da HEMOMAR.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS: Você nunca será identificado, o que preservará a privacidade de seus dados envolvidos na pesquisa. Você poderá receber esclarecimentos durante a pesquisa.

SUA PARTICIPAÇÃO NÃO É OBRIGATÓRIA, NÃO TERÁ CUSTOS E NÃO TERÁ RECOMPENSA FINANCEIRA E O SR(a) PODE DESISTIR DE PARTICIPAR A QUALQUER MOMENTO SEM QUE ISSO LHE TRAGA QUALQUER PREJUÍZO DE ATENDIMENTO NA HEMOMAR

Esta pesquisa será avaliada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMA e se você tiver alguma reclamação, poderá procurar a coordenação desse comitê que fica na sala 07, bloco C, CEB Velho, Campus Universitário do Bacanga da UFMA, telefone (98)3301-8708.

PESQUISADORAS RESPONSÁVEIS

Soraia de Fátima Carvalho Souza
Telefone:(98)3235-5299/ (98)81255554

Halinna Larissa Cruz Correia de Carvalho
Telefone:(98)324620949/ (98)84036668

Eu, _____, CPF nº _____, declaro ter sido informado e que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação. Assim, concordo em participar, como voluntário, na pesquisa acima descrita e confirmo que recebi uma cópia desse documento assinado pela pesquisadora responsável.

Assinatura do participante [ou impressão digital]:

ou

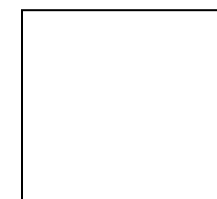


IMPRESSÃO
DACTILOSCÓPICA

Eu, _____, CPF nº _____, responsável legal por, _____, RG nº _____, declaro ter sido informado e que entendi os objetivos, riscos e benefícios de participação do mesmo. Assim, concordo com a sua participação, como voluntário, na pesquisa acima descrita e confirmo que recebi uma cópia desse documento assinado pela pesquisadora responsável.

Assinatura do responsável:

São Luís, __/__/__



IMPRESSÃO
DACTILOSCÓPICA

APÊNDICE II- QUESTIONÁRIO SOCIOECONÔMICO

Identificação e dados sócio-econômicos (ABEP, 2010)

n°: _____

Data do preenchimento: ___/___/____

Nome: _____

Data de nascimento: ___/___/____ (Idade: ____ anos)

Endereço: _____

Cidade/UF: _____

Telefone: () _____

Gênero:

 Masculino Feminino

Cor (auto-referida):

 Preta/Negra Parda/Mulata/Cabocla/Morena Branca Amarela/Oriental Indígena Não sabe

Cor (classificada pelo

entrevistador):

 Preta/Negra Parda/Mulata/Cabocla/Morena Branca Amarela/Oriental Indígena Não sabe

| Itens | Quantidade de itens | | | | |
|--|---------------------|---|---|---|--------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 ou + |
| Televisão em cores | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Rádio | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Banheiro | 0 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Automóvel | 0 | 4 | 7 | 9 | 9 |
| Empregada mensalista | 0 | 3 | 4 | 4 | 4 |
| Máquina de lavar | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Videocassete e/ou DVD | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Geladeira | 0 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex) | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 |

Qual é o Grau de Instrução da pessoa com maior renda?

| | |
|---|---|
| Analfabeto/ Até 3ª série Fundamental/ Até 3ª série 1º. Grau | 0 |
| Até 4ª série Fundamental / Até 4ª série 1º. Grau | 1 |
| Fundamental completo/ 1º. Grau completo | 2 |
| Médio completo/ 2º. Grau completo | 4 |
| Superior completo | 8 |

TOTAL DE PONTOS: _____

| Classe | PONTOS |
|--------|--------|
| A1 | 42-46 |
| A2 | 35-41 |
| B1 | 29-34 |
| B2 | 23-28 |
| C1 | 18-22 |
| C2 | 14-17 |
| D | 8-13 |
| E | 0-7 |

Situação geral da saúde

Doenças sistêmicas

| | | | |
|---------------------|------------------------------|------------------------------|-------------|
| Hipertensão | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | |
| Alergia | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | Qual? _____ |
| Cardiopatias | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | Qual? _____ |
| Doenças renais | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | Qual? _____ |
| Doenças hepáticas | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | Qual? _____ |
| Doenças ósseas | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | Qual? _____ |
| Doenças metabólicas | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | Qual? _____ |
| Outras | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não | Qual? _____ |

Fez uso recente ou está fazendo uso de alguma medicação? Sim Não

Se sim, qual? _____

Hábitos de vida

1 Hábito de fumar

- Fumante Quanto fuma por dia? _____ Há quanto tempo fuma? _____
- Não fumante
- Ex-fumante Fumou por quanto tempo? _____ Há quanto tempo deixou de fumar? _____
- Quanto fumava por dia? 01 a 10 11 a 20 21 a 30 mais de 30

2 Ingestão de bebidas alcoólicas

- Bebe Com que frequência? diariamente 2 a 3 vezes/semana 1 vez/semana
- 1 vez/mês ocasionalmente
- Não bebe
- Já bebeu Deixou de beber há quanto tempo? _____
- Bebeu durante quanto tempo? menos de 6 meses de 6 meses a 1 ano
- de 1 a 5 anos de 5 a 10 anos mais de 10 anos
- Com que frequência bebia? diariamente 2 a 3 vezes/semana
- 1 vez/semana 1 vez/mês ocasionalmente

3 Já fez uso de alguma droga ilícita? Sim Não

Se sim, qual? _____

Com que frequência? Raramente 1 vez/semana 2 a 3 vezes/semana Todo dia ou quase todo dia

Aspectos relacionados à saúde bucal

Assistência odontológica

1 Quando foi a última vez que foi ao dentista?

- nunca foi
- menos de 1 ano
- de 1 a 2 anos
- mais de 2 anos

2 Consulta periodicamente o dentista? Sim Não

3 Se sim, com que frequência vai ao dentista?

- de 6 em 6 meses
- 1 vez ao ano
- 2 ou mais vezes ao ano

4 Já recebeu orientação profissional em como realizar a higiene oral? Sim Não

5 Já perdeu algum dente? Sim Não

6 Se sim, por qual motivo?

- Cárie
- Trauma
- Periodontite/piorréia
- Indicação ortodôntica
- Outro _____

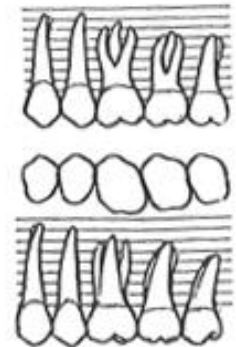
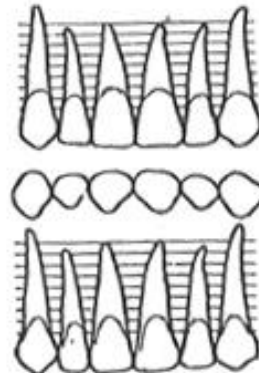
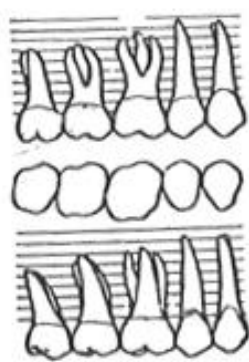
7 Há quanto tempo?

- menos de 6 meses
- de 6 meses a 1 ano
- de 1 a 2 anos
- mais de 2 a 5 anos
- mais de 5 anos

APÊNDICE III - FICHA CLÍNICA DA AVALIAÇÃO PERIODONTAL

AVALIAÇÃO PERIODONTAL (Arcada superior)

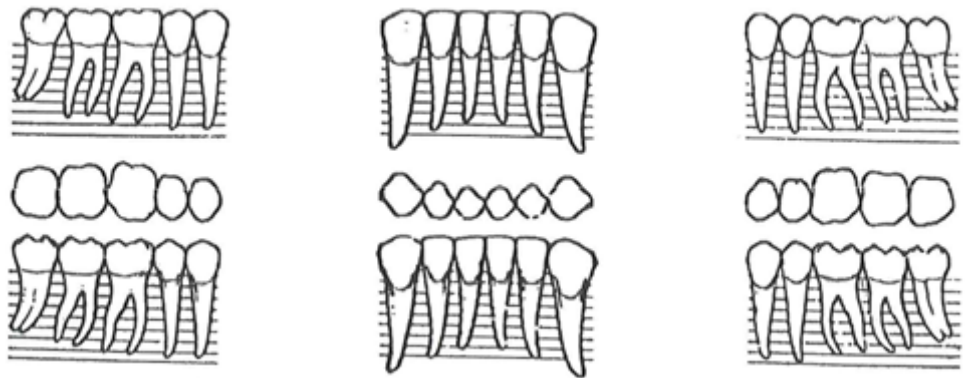
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Vestibular | 18 | 17 | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
| IP | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IG | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IC | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SS | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SE | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PCS | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NIC | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RG/HG | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FURCA | | | | | | | | | | | | | | | | |



| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 18 | 17 | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
| IP | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IG | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IC | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SS | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SE | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PCS | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NIC | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RG/HG | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FURCA | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Palatina | 18 | 17 | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |

AVALIAÇÃO PERIODONTAL (Arcada inferior)

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Vestibular | 48 | 47 | 46 | 45 | 44 | 43 | 42 | 41 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 |
| IP | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IG | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IC | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SS | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SE | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PCS | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NIC | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RG/HG | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FURCA | | | | | | | | | | | | | | | | |

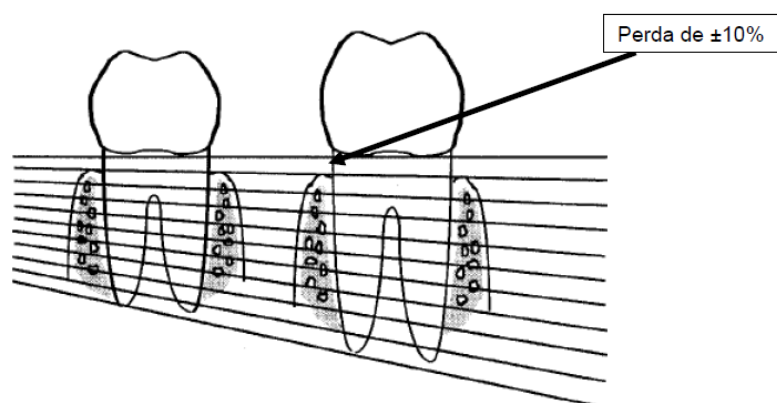


| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| IP | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IG | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IC | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SS | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SE | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PCS | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NIC | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RG/HG | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FURCA | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lingual | 48 | 47 | 46 | 45 | 44 | 43 | 42 | 41 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 |

APÊNDICE IV – FICHA DA AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA

PERDA ÓSSEA (%)

| Sítios | 18 | 17 | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
|----------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| M | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D | | | | | | | | | | | | | | | | |



| Sítios | 48 | 47 | 46 | 45 | 44 | 43 | 42 | 41 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 |
|----------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| M | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D | | | | | | | | | | | | | | | | |

M= Mesial
D= Distal

Número de dentes com perda óssea em 1sítio: _____

Número de dentes com perda óssea em 2 ou mais sítios ($\leq 30\%$): _____

APÊNDICE V – TABELA 5

Tabela 5 – Associação univariada das variáveis do estudo às Doenças Periodontais.

| Variáveis | Periodontite | | | Gengivite | | |
|--|--------------|-----------|----------------------|-----------|-----------|----------------------|
| | RP* | IC95% | p-valor ¹ | RP* | IC95% | p-valor ¹ |
| Idade | | | | | | |
| < 20 anos | 1,0 | | | 1,0 | | |
| 20-29 anos | 1,65 | 0,89–3,08 | 0,113 | 0,89 | 0,45–1,75 | 0,703 |
| 30-39 anos | 2,42 | 1,39–4,22 | 0,002 | 1,19 | 0,67–2,12 | 0,546 |
| ≥ 40 anos | 2,43 | 1,36–4,33 | 0,003 | 0,72 | 0,35–1,52 | 0,396 |
| Sexo | | | | | | |
| Masculino | 1,0 | | | 1,0 | | |
| Feminino | 1,35 | 0,86–2,12 | 0,193 | 1,53 | 0,79–2,95 | 0,205 |
| Cor | | | | | | |
| Branca | 1,0 | | | 1,0 | | |
| Preta | 1,29 | 0,67–2,50 | 0,435 | 0,66 | 0,36–1,19 | 0,165 |
| Outra | 1,84 | 1,02–3,32 | 0,042 | 0,49 | 0,29–0,85 | 0,012 |
| Residência | | | | | | |
| Capital | 1,0 | | | 1,0 | | |
| Interior | 1,47 | 1,05–2,04 | 0,023 | 1,07 | 0,68–1,68 | 0,772 |
| Classe sócio-econômica | | | | | | |
| A-B | 1,0 | | | 1,0 | | |
| C | 1,03 | 0,61–1,74 | 0,907 | 1,26 | 0,64–2,47 | 0,495 |
| D-E | 2,02 | 1,21–3,37 | 0,007 | 1,19 | 0,56–2,50 | 0,647 |
| Hábito de fumar | | | | | | |
| Não fumante | 1,0 | | | 1,0 | | |
| Ex-fumante/ Fuma | 1,36 | 0,81–2,27 | 0,242 | 0,21 | 0,03–1,47 | 0,117 |
| Ingestão de bebidas alcoólicas | | | | | | |
| Não bebe | 1,0 | | | 1,0 | | |
| Já bebeu/Bebe | 1,34 | 0,91–1,96 | 0,139 | 1,56 | 0,93–2,64 | 0,093 |
| Uso de fármacos | | | | | | |
| Não | 1,0 | | | 1,0 | | |
| Sim | 0,50 | 0,34–0,72 | < 0,001 | 1,70 | 1,08–2,68 | 0,022 |
| Hipertensão | | | | | | |
| Não | 1,0 | | | 1,0 | | |
| Sim | 1,28 | 0,79–2,08 | 0,307 | 1,07 | 0,50–2,29 | 0,858 |
| Alergia | | | | | | |
| Não | 1,0 | | | 1,0 | | |
| Sim | 0,53 | 0,23–1,21 | 0,134 | 2,56 | 1,54–4,27 | < 0,001 |
| Cardiopatas | | | | | | |
| Não | 1,0 | | | 1,0 | | |
| Sim | 0,98 | 0,42–2,29 | 0,972 | 1,72 | 0,73–4,06 | 0,217 |
| Doenças hepáticas | | | | | | |
| Não | 1,0 | | | 1,0 | | |
| Sim | 0,37 | 0,99–1,38 | 0,140 | 0,64 | 0,17–2,40 | 0,509 |
| Outras doenças | | | | | | |
| Não | 1,0 | | | 1,0 | | |
| Sim | 0,80 | 0,42–1,49 | 0,477 | 1,86 | 1,04–3,31 | 0,035 |
| Consultas periódicas ao dentista | | | | | | |
| Sim | 1,0 | | | 1,0 | | |
| Não | 3,2 | 2,02–5,08 | < 0,001 | 0,86 | 0,55–1,36 | 0,524 |
| Última visita ao dentista ² | 1,8 | 1,42–2,29 | < 0,001 | 1,06 | 0,72–1,56 | 0,774 |
| Grupo | | | | | | |
| Não-exposto | 1,0 | | | 1,0 | | |
| AF | 0,72 | 0,44–1,20 | 0,208 | 2,4 | 1,20–4,80 | 0,013 |
| TF | 1,96 | 1,36–2,85 | < 0,001 | 2,9 | 1,48–5,69 | 0,002 |

RP* = Risco de Prevalência; ¹Análise não ajustada; ²Variável quantitativa