KARIN SÁ FERNANDES

Manifestações bucais em pacientes com hipogamaglobulinemia

São Paulo

2010

KARIN SÁ FERNANDES

Manifestações bucais em pacientes com hipogamaglobulinemia

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o título de Mestre, pelo programa de Pós-graduação em Odontologia.

Área de Concentração: Patologia Bucal

Orientador: Profa. Dra. Marina Helena Cury Gallottini de Magalhães

São Paulo

2010

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Fernandes, Karin Sá

Manifestações bucais em pacientes com hipogamaglobulinemia / Karin Sá Fernandes; orientadora Marina Helena Cury Gallottini de Magalhães. -- São Paulo, 2010.

105p. : fig., tab.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração: Patologia Bucal. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

1. Agamaglobulinemia — Manifestações bucais. 2. Patologia Bucal. I. Magalhães, Marina Helena Cury Gallottini de. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Fernandes KS. Manifestações bucais em pacientes com hipogamaglobulinemia.
Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Aprovado em: / /2010

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Angela e José Carlos,

Dedico este trabalho principalmente a vocês, por estarem presentes em todos os momentos de minha vida, com todo apoio, incentivo, amor e carinho.

Muito obrigada por serem estes pais maravilhosos.

Amo vocês!

Aos meus irmãos queridos Kleber e Kleiton,

Vocês são meus companheiros, meus amores, meus grandes amigos.

Amo demais vocês!

Ao meu avô Francisco e minhas avós Aurora e Lucília por todo carinho e amor.

Ao meu amor Fábio Luiz Coracin, uma pessoa maravilhosa, inteligente, dedicado e competente! Muito obrigada por fazer parte da minha vida. Agradeço todo o incentivo, ensinamentos, conversas, apoio, ajuda, carinho... por tudo de bom que você traz em minha vida e todo o bem que você me faz!

Adoro você!

A Deus por sempre me proteger e me guiar para o melhor caminho.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À minha orientadora, Profa Dra Marina Magalhães, um exemplo de profissional e pessoa, extremamente dedicada e competente!

Tenho uma grande admiração por você!

Agradeço por sempre confiar e acreditar em meu potencial!

Gosto muito de você e desejo ainda realizar muitos outros trabalhos sob sua orientação.

Muito obrigada por todo o incentivo, apoio, carinho e amizade.

Ao grande amigo Paulo Sérgio da Silva Santos que desde a graduação me incentivou e mostrou este universo maravilhoso de pacientes especiais. Você foi o grande responsável por eu ter escolhido esta área da Odontologia que eu ADORO! Você é um exemplo de profissional a ser seguido, extremamente competente, muito inteligente e dedicado. Aprendo muito com você!

Muito obrigada por todo companheirismo, amizade e ensinamentos.

Torço muito por você!

AGRADECIMENTOS

À Dra Cristina Maria Kokron por todo apoio para execução desta pesquisa, principalmente ter aberto as portas do HCFMUSP para que este trabalho fosse realizado.

À equipe de enfermagem do Hospital Dia do HCFMUSP que sempre foram muito carinhosos e receptivos.

Ao Serafim Fidalgo, secretário do departamento de Alergia e Imunologia do HCFMUSP por todo o apoio.

Às alunas de iniciação científica, Cristine e Cíntia, que me ajudaram na avaliação dos pacientes do HCFMUSP.

Às Professoras Inês e Aparecida, da Clínica de Urgências da Faculdade de Odontologia da USP que me receberam muito bem para que eu realizasse o grupo controle deste trabalho.

À Profa Karem Lopez Ortega por todo apoio, incentivo e amizade. Muito obrigada pela oportunidade de realizar vários trabalhos em parceria e por sempre contribuir com minha formação profissional.

À Profa Nathalie Pepe Rezende de Medeiros pela amizade, carinho e incentivo.

Aos Professores da disciplina de Patologia bucal: Décio dos Santos Pinto Junior, Fábio Daumas Nunes, Marília Trierveiler Martins, Andréa Mantesso, Suzana Orsini Machado de Souza. Agradeço por todos os ensinamentos de Patologia Bucal.

Um agradecimento mais que especial a Gilmara, Sandra, Isabel, Marlene, Néia, Cris, Jeane e Andressa pelo maravilhoso convívio, por todo apoio e ajuda durante todos estes anos de CAPE.

Aos funcionários da Patologia Bucal: Néia, Zilda, Nair, Elisa, Néia, Bia, Adriana e Giovanni.

À Fernanda Yamamoto e ao Brunno, amigos mais que especiais e muito queridos que me ajudaram muito em minha iniciação na rotina de histopatologia. Muito obrigada por toda a paciência e apoio.

Ao amigo Henrique, desde a graduação um grande companheiro, amigo para todas as horas, uma pessoa maravilhosa que eu gosto muito!

Ao amigo Felipe Daltoé, pessoa maravilhosa, dedicada e esforçada, um exemplo de profissional. Muito obrigada por toda amizade e companheirismo durante estes anos.

Aos amigos do CAPE Flávia, Elizabeth, Fabiana Martins, Ana Cláudia Luiz, Lourdes Vanesa, Fernando, Valtuir, Márcio Oliveira, Cláudia por todo carinho e amizade.

Aos amigos da pós-graduação da Patologia Bucal pela convivência harmoniosa, todo o carinho e amizade.

Aos cirurgiões dentistas do CAPE-FOUSP, pela amizade e companheirismo.

À minha amiga querida Tatiana Nishimura, uma pessoa mais que especial, sempre transmitindo alegria e positivismo. Obrigada amiga por sua amizade!

À minha amiga querida Liliane Rodrigues Melo, minha irmãzinha de coração, sempre me apoiando e dando forças. Te adoro muito amiga!

À minha amiga querida Cristiane Barbosa da Silveira, mesmo longe sempre tem uma palavra de incentivo e carinho. Obrigada por sua amizade e por todo carinho.

À minha amiga querida Raquel Laia Rocha que sempre torce por mim e tem uma palavra de carinho.

À minha amiga Gabriela Artico, por toda amizade e carinho.

À minha cunhada Luciana Mitsue, uma amiga querida que eu adoro muito.

À minha sobrinha querida Giovana que nem veio ao mundo, mas já nos proporciona muitas alegrias.

Ao Conselho Nacional para o Desenvolvimento da Pesquisa (CNPQ).

Aos pacientes do Ambulatório de Imunologia e Alergia do HCFMUSP e da Clínica da Faculdade de odontologia da USP por terem participado e contribuído para a realização deste trabalho.

A vida é o dever que nós trouxemos para fazer em casa.

Quando se vê, já são seis horas!

Quando se vê, já é sexta-feira!

Quando se vê, já é natal...

Quando se vê, já terminou o ano...

Quando se vê perdemos o amor da nossa vida.

Quando se vê passaram 50 anos!

Agora é tarde demais para ser reprovado...

Se me fosse dado um dia, outra oportunidade, eu nem olhava o relógio.

Seguiria sempre em frente e iria jogando pelo caminho a casca dourada e inútil
das horas...

Seguraria o amor que está a minha frente e diria que eu o amo...

E tem mais: não deixe de fazer algo de que gosta devido à falta de tempo.

Não deixe de ter pessoas ao seu lado por puro medo de ser feliz.

A única falta que terá será a desse tempo que, infelizmente, nunca mais voltará.

Mário Quintana

RESUMO

Fernandes KS. Manifestações bucais em pacientes com hipogamaglobulinemia/ dissertação. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2010.

A hipogamaglobulinemia é uma alteração da imunidade humoral caracterizada por baixos níveis séricos de anticorpos podendo ter causas primárias e secundárias. Estes pacientes apresentam uma susceptibilidade a infecções bacterianas de repetição ou crônicas, principalmente do trato respiratório. Além disso, há alta prevalência de doenças gastrointestinais infecciosas e inflamatórias, hepatite C, doenças auto-imunes, doenças linfoproliferativas e granulomatosas. Ainda que a doença seja conhecida desde 1954 há poucos trabalhos na literatura sobre manifestações bucais nestes pacientes. Alguns estudos sugerem uma maior prevalência de lesões liquenóides, doença periodontal, candidíase pseudomembranosa, úlcera aftosa recorrente e hipoplasia de esmalte. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar a prevalência das manifestações e alterações bucais, e caracterizar a saúde bucal de pacientes com hipogamaglobulinemias e correlacioná-las com o estado imunológico do paciente, comparativamente a um grupo de pacientes saudáveis. Para tanto avaliamos 100 pacientes com hipogamaglobulinemias atendidos no Ambulatório de Imunologia e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e 93 pacientes normorreativos da Clínica Odontológica da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, sendo realizado exame clínico bucal, anamnese e compilação de exames laboratoriais recentes. Do total de pacientes com hipogamaglobulinemias, 59 pacientes apresentaram alguma alteração bucal, sendo as mais frequentes lesões de cárie (21), hipoplasia de esmalte (21), gengivite (18), periodontite (8), boca seca (6), língua geográfica (5) e úlcera aftosa recorrente (2). Vinte e sete pacientes apresentaram queixas de úlcera aftosa recorrente com frequência. Dos 93 pacientes do grupo controle, 84 (90,3%) apresentaram alguma alteração bucal, sendo as mais frequentes lesões de cárie (66), gengivite (31), periodontite (44) e candidíase (3). Dezoito pacientes apresentaram queixas de úlcera

aftosa recorrente com freqüência. Concluímos que os pacientes com hipogamaglobulinemias, apesar de apresentarem diminuição das imunoglobulinas do sangue, e alguns pacientes apresentarem uma diminuição de células da imunidade celular, não se encontrou relação positiva entre a incidência de cárie e IgA, doença periodontal e IgA e doença periodontal e CD4.

Palavras-chave: Imunodeficiência. Hipogamaglobulinemia. Manifestações bucais. Infecções recorrentes. Imunodeficiências primárias.

ABSTRACT

Fernandes KS. Oral manifestations in patients with hypogammaglobulinemia/ dissertation. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2010.

The hypogammaglobulinemia is an alteration in humoral immunity characterized by low levels of antibodies may have primary and secondary causes. These patients have a susceptibility to recurrent bacterial infections or chronic diseases, mainly respiratory tract. Moreover, there is a high prevalence of infectious and inflammatory gastrointestinal diseases, hepatitis C, autoimmune diseases, lymphoproliferative diseases and granulomatous disease. Although the disease is known since 1954 there are few available studies on oral manifestations in these patients. Some studies suggest a higher prevalence of lichenoid lesions, periodontal disease, pseudomembranous candidiasis, recurrent aphthous ulcer and enamel hypoplasia. Thus, the objective was to assess the prevalence of manifestations diseases and to characterize the oral health of patients with hypogammaglobulinemia and correlate with the immune status, compared with healthy patients. For that evaluated 100 patients with hypogammaglobulinemia in the Outpatient Immunology and Allergy Hospital of the Faculty of Medicine, University of São Paulo and 93 healthy patients of School of Dentistry, University of São Paulo, and was conducted oral clinical examination, medical history and compilation of recent laboratory tests. Of all patients with hypogammaglobulinemia, 59 patients showed abnormalities of the mouth, with 21 patients exhibited caries, 21 enamel hypoplasia, 18 gingivitis, 8 periodontitis, 6 dry mouth, 5 geographic tongue and 2 recurrent aphthous ulcer. Twenty-seven patients complained of frequent recurrent aphthous ulcer. Of the 93 control group patients, 84 (90.3%) showed abnormalities, being the most frequent caries (66), gingivitis (31), periodontitis (44) and candidiasis (3). Eighteen patients complained of recurrent aphthous ulcers frequently. We conclude that patients with hypogammaglobulinemia, despite showing decreased blood immunoglobulins, and some patients had a decrease of cells in cellular immunity, we

did not find a positive relationship between the incidence of caries and IgA, IgA and periodontal disease and periodontal disease and CD4.

Keywords: Immunodeficiency. Hypogammaglobulinemia. Oral manifestations. Recurrent infections. Primary immunodeficiencies.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2.1- Interação entre o CD40 e o CD40L e seu papel na regulação da resposta imune	32
Figura 2.2 - Fatores extrínsecos relacionados com a hipogamaglobulinemia secundária	35
Figura 4.1- Exemplos da codificação do ICP e posição da sonda periodontal	42
Gráfico 5.1- Distribuição dos pacientes segundo o gênero	45
Gráfico 5.2- Distribuição dos pacientes segundo a década de vida	46
Gráfico 5.3- Distribuição dos pacientes segundo a etnia	47
Gráfico 5.4- Distribuição dos pacientes com hipogamaglobulinemia em relação à naturalidade	48
Gráfico 5.5- Distribuição dos pacientes em relação ao uso de tabaco	49
Gráfico 5.6- Distribuição dos pacientes em relação ao etilismo crônico	50
Gráfico 5.7- Distribuição dos pacientes em relação ao tipo de hipogamaglobulinemia segundo o gênero	51
Gráfico 5.8- Antibióticos utilizados pelos pacientes com hipogamaglobulinemia (n=57)	53
Gráfico 5.9- Frequência de comorbidades dos pacientes do grupo de estudo e do grupo controle	54

Gráfico 5.10-	Frequência das manifestações clínicas nos pacientes com hipogamaglobulinemia	56
Gráfico 5.11-	Frequência das condições laboratoriais nos pacientes com hipogamaglobulinemia (n=98)	57
Gráfico 5.12-	Médias dos valores de IgA segundo o tipo de hipogamaglobulinemia (n= 97)	59
Gráfico 5.13-	Dispersão dos valores de IgA dos pacientes com hipogamaglobulinemia (n=97)	59
Gráfico 5.14-	Médias dos valores de IgG segundo o tipo de hipogamaglobulinemia (n= 98)	60
Gráfico 5.15-	Dispersão dos valores de IgG dos pacientes com hipogamaglobulinemia (n=98)	60
Gráfico 5.16-	Médias dos valores de IgM segundo o tipo de hipogamaglobulinemia (n= 97)	61
Gráfico 5.17-	Dispersão dos valores de IgM dos pacientes com hipogamaglobulinemia (n=97)	61
Gráfico 5.18-	Medianas dos valores de CD3 segundo o tipo de hipogamaglobulinemia (n=45)	63
Gráfico 5.19-	Dispersão dos valores de CD3 dos pacientes com hipogamaglobulinemia (n=45)	63
Gráfico 5.20-	Medianas dos valores de CD4 segundo o tipo de hipogamaglobulinemia (n= 45)	64
Gráfico 5.21-	Dispersão dos valores de CD4 dos pacientes com hipogamaglobulinemia (n=45)	64

Gráfico 5.22-	Medianas dos valores de CD8 segundo o tipo de hipogamaglobulinemia (n= 45)	65
Gráfico 5.23-	Dispersão dos valores de CD8 dos pacientes com hipogamaglobulinemia (n=45)	65
Gráfico 5.24-	Medianas dos valores de CD19 segundo o tipo de hipogamaglobulinemia (n= 45)	66
Gráfico 5.25-	Dispersão dos valores de CD19 dos pacientes com hipogamaglobulinemia (n=45)	66
Gráfico 5.26-	Medianas dos valores de células NK segundo o tipo de hipogamaglobulinemia (n= 45).....	67
Gráfico 5.27-	Dispersão dos valores de células NK dos pacientes com hipogamaglobulinemia (n=45)	67
Gráfico 5.28-	Manifestações bucais dos pacientes do grupo de estudo e do grupo controle	70
Gráfico 5.29-	Manifestações bucais estatisticamente diferentes entre os grupos de estudo e controle.....	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 - Tipos de hipogamaglobulinemias primárias e secundárias: Tabela de Conley et al. (1999) modificada.....	25
Tabela 5.1- Distribuição dos pacientes com hipogamaglobulinemia em relação ao grau de escolaridade segundo o gênero	48
Tabela 5.2- Tempo decorrido para o estabelecimento do diagnóstico dos pacientes com hipogamaglobulinemia.....	52
Tabela 5.3- Frequência das infecções recorrentes mais comuns nos pacientes com hipogamaglobulinemia	55
Tabela 5.4- Número de pacientes com valores de IgA, IgG e IgM dentro da normalidade, acima e abaixo dos valores de referência	58
Tabela 5.5- Número de pacientes com valores de CD3, CD4, CD8, CD19, células NK dentro da normalidade, acima e abaixo dos valores de referência (n=45)	62
Tabela 5.6- Queixa bucal principal relatada pelos pacientes com hipogamaglobulinemia durante a anamnese.....	68
Tabela 5.7- Achados do ICP dos pacientes com hipogamaglobulinemia segundo o sextante.....	71

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AICDA	activation-induced cytidine deaminase
AID	activation-induced deaminase
ATM	articulação temporomandibular
BTK	Bruton tyrosine kinase
CAPE	Centro de Atendimento a Pacientes Especiais
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
CD19	cluster of differentiation 19 (linfócitos tipo CD19)
CD3	cluster of differentiation 3 (linfócitos tipo CD3)
CD3D	T-cell surface glycoprotein delta chain
CD4	cluster of differentiation 4 (linfócitos tipo CD4)
CD40	cluster of differentiation 40 (linfócitos tipo CD40)
CD40L	ligante de CD40
CD8	cluster of differentiation 8 (linfócitos tipo CD8)
cel/mm ³	células por milímetro cúbico
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMV	citomegalovírus
CPO-D	índice de dentes cariados perdidos e obturados
DNA	ácido desoxirribonucleico
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
g	gramas
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HgB	hemoglobina
HIgM	síndrome de Hiper-IgM
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HPV	human papiloma vírus
ICOS	inducible T-cell co-stimulator
ICP	índice comunitário periodontal

ICV	imunodeficiência comum variável
ID	imunodeficiência
IgA	imunoglobulina A
IgE	imunoglobulina E
IgG	imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
IUIS	The International Union of Immunological Societies
mg/dl	miligrama por decilitro
mil/mm ³	mil por milímetro cúbico
mm	milímetro
NEMO	NF-kappa-B essential modulator
NK	natural killer
OMS	Organização Mundial de Saúde
PSR	registro periodontal simplificado
RNA _m	RNA mensageiro
TACI	transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor
th2	citocina 2
UAR	úlceras aftosas recorrentes
UNG	uracil DNA glicosilase
WHO	World Health Organization
XLA	agammaglobulinemia ligada ao cromossomo X

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
X	versus
<	menor

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	22
2 REVISÃO DA LITERATURA	23
2.1 Hipogamaglobulinemias	24
2.2 Hipogamaglobulinemias primárias	26
2.2.1 ICV	27
2.2.2 XLA	29
2.2.3 HIgM	31
2.2.4 Deficiência de anticorpo específico	34
2.2.5 Imunodeficiência combinada grave	34
2.3 Hipogamaglobulinemias secundárias	35
2.4 Manifestações bucais	35
3 PROPOSIÇÃO	37
4 MATERIAL E MÉTODOS	38
4.1 Aplicação de questionário	39
4.2 Exames laboratoriais	39
4.3 Exame clínico	40
4.4 Análise estatística	44
5 RESULTADOS	45
5.1 Dados demográficos	45
5.2 Dados médico-clínicos	50
5.3 Condição bucal	68
5.3.1 Análise descritiva de todos os dados odontológicos obtidos	68
5.3.2 Correlações das alterações bucais com os exames laboratoriais	72
5.3.3 Correlação das manifestações bucais dos pacientes do grupo de estudo com os pacientes do grupo controle	72
5.3.4 Correlação do uso de antibiótico e doença periodontal	72
6 DISCUSSÃO	74
6.1 Dados demográficos	74
6.2 Dados médico-clínicos	75
6.3 Condição bucal	79

7 CONCLUSÕES	85
REFERÊNCIAS	86
ANEXOS	93

1 INTRODUÇÃO

A hipogamaglobulinemia é uma alteração da imunidade humoral caracterizada por baixos níveis séricos de anticorpos podendo ter causas primárias e secundárias (Rosen et al., 1995). As hipogamaglobulinemias primárias ocorrem por alterações genéticas sendo que as principais são a imunodeficiência comum variável (ICV), agamaglobulinemias ligadas ao cromossomo X (XLA) e síndrome de hiper-IgM (HlgM) (Conley et al., 1999).

Pacientes com hipogamaglobulinemia apresentam uma susceptibilidade a infecções bacterianas de repetição ou crônicas, principalmente do trato respiratório. Além disso, há alta prevalência de doenças gastrointestinais infecciosas e inflamatórias, hepatite C, doenças auto-imunes, doenças linfoproliferativas e granulomatosas (Errante, 2004; Di Renzo et al., 2004). As manifestações bucais têm sido pouco relatadas na literatura, apesar desta doença ser conhecida desde 1954. Alguns poucos estudos sugerem uma maior prevalência de lesões liquenóides, doença periodontal, candidíase pseudomembranosa, úlcera aftosa recorrente (UAR) e hipoplasia de esmalte (Engström et al., 1992; Scully; Porter, 1993).

A boca, além de ser o habitat natural de rica flora bacteriana, é a porta de entrada para diversos agentes patogênicos. Não se sabe muito até o momento sobre o quanto a deficiência humoral leva a consequências bucais ou como problemas bucais podem interferir na condição geral do paciente com hipogamaglobulinemia.

A importância em se conhecer mais sobre a saúde bucal na hipogamaglobulinemia não está relacionada apenas ao fato da boca ser um espelho da imunidade, mas também ao fato de que a sobrevivência destes pacientes vem aumentando, devido aos avanços terapêuticos, o que acarretará na maior procura destes por tratamento odontológico. É importante que o cirurgião dentista conheça a doença de base e as condições bucais mais frequentemente relacionadas a ela para prover um tratamento odontológico adequado e seguro.

2 REVISÃO DA LITERATURA

As imunodeficiências resultam da ausência de componentes do sistema imunológico, e podem envolver elementos da imunidade inata ou da imunidade específica. Os elementos da imunidade inata que podem estar ausentes ou diminuídos incluem os fagócitos mononucleares, polimorfonucleares, células NK (do inglês Natural Killer) e proteínas do sistema complemento. Em relação à imunidade específica, os linfócitos T e linfócitos B podem estar reduzidos ou ausentes (Errante, 2004).

As imunodeficiências podem ser primárias (ou congênitas) e secundárias (ou adquiridas) (Rosen et al., 1995). As imunodeficiências primárias são de origem genética, frequentemente se manifestam na infância, mas algumas vezes são detectadas apenas na idade adulta. Até o momento 100 tipos de imunodeficiências primárias foram descritas (Conley et al., 1999). As imunodeficiências secundárias são decorrentes do uso de drogas imunossupressoras, infecção pelo HIV, distúrbios nutricionais, metabólicos e endócrinos (Greene, 1990).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) as imunodeficiências são classificadas em (World Health Organization, 1997):

- **Predominantemente humoral-** na qual ocorre deficiência de algum anticorpo.
- **Imunodeficiências combinadas (humoral e celular)-** ocorre deficiência de algum anticorpo e de células T.
- **Outras síndromes bem definidas-** como a Síndrome de Kostmann ou neutropenia congênita severa.
- **Distúrbios de fagócitos-** ocorre anormalidade da função dos leucócitos.
- **Deficiência no sistema complemento-** ocorre diminuição de células do sistema complemento.

- **Imunodeficiências associadas ou secundárias a outras doenças-** são decorrentes do uso contínuo de algum medicamento, alteração metabólica ou infecção.

2.1 Hipogamaglobulinemias

As hipogamaglobulinemias são decorrentes de alterações da imunidade humoral, podendo ocorrer concomitantemente ou ser decorrente de alteração da imunidade celular. Elas compõem um grupo heterogêneo de doenças de origem primária ou secundária. As primárias são as desordens genéticas e anomalias cromossômicas. As secundárias são as induzidas por medicações, doenças infecciosas, doenças sistêmicas e malignidades. A tabela 2.1 descreve os tipos de hipogamaglobulinemias primárias e secundárias.

O primeiro relato de hipogamaglobulinemia, em 1954, foi o de uma mulher de 39 anos de idade que apresentava bronquiectasias, meningite e infecções recorrentes do trato respiratório. O diagnóstico foi estabelecido pela ausência de isohemaglutininas no sangue e remissão dos quadros infecciosos após o tratamento com gamaglobulina (Sanford et al., 1954). No ano seguinte, em 1955, a hipogamaglobulinemia foi confirmada por Wall e Saslaw 1955 e Rosecan et al. (1955) que observaram pacientes com níveis reduzidos de imunoglobulinas e com quadros recorrentes de infecções bacterianas.

A hipogamaglobulinemia primária (ou de origem genética) decorre da mutação de genes no receptor precursor de células B que resulta na falta de maturação destas células, afetando assim, a produção de imunoglobulinas e incluem ICV, HlgM, imunodeficiência combinada grave e XLA (Fischer, 2004).

Com os avanços da biologia molecular, já se conhece o envolvimento de alguns genes tais como, os genes ICOS, TACI e CD19 na ICV (Conley, 2009), gene UNG (uracil DNA glicosilase), NEMO, AID, CD40L na HlgM, gene CD3D na

imunodeficiência combinada grave (FISCHER, 2004) e gene BTK (bruton tyrosine kinase) na XLA (Notarangelo; Hayward, 2000; Chapel et al., 2003; Conley, 2009).

Tabela 2.1- Tipos de hipogamaglobulinemias primárias e secundárias: Tabela de Conley et al. (1999) modificada

Hipogamaglobulinemia primária	
<ul style="list-style-type: none"> • Desordens genéticas <ul style="list-style-type: none"> - Ataxia telangiectásica - imunodeficiência comum variável - síndrome do hiper-IgM - agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X - desordens linfoproliferativas ligadas ao cromossomo X - deficiência de transcobalamina II e hipogamaglobulinemia - algumas desordens metabólicas • Anomalias cromossômicas <ul style="list-style-type: none"> - monossomia 22 - trissomia 8 - trissomia 21 - síndrome do cromossomo 18q 	
Hipogamaglobulinemia secundária	
<ul style="list-style-type: none"> • Induzida por medicações <ul style="list-style-type: none"> - agentes anti-maláricos - captopril - carbamazepina - corticóides - fenitoína - sulfasalazina - penicilina • Doenças infecciosas <ul style="list-style-type: none"> - HIV - rubéola congênita - infecção congênita por CMV 	<ul style="list-style-type: none"> - infecção congênita por <i>Toxoplasma Gondii</i> - vírus Epstein-barr • Malignidades <ul style="list-style-type: none"> - leucemia linfocítica crônica - imunodeficiência por timona - linfoma não-Hodgkin - malignidade por células B • Doenças sistêmicas <ul style="list-style-type: none"> - imunodeficiência causada por hipercatabolismo de imunoglobulinas - imunodeficiência causada por excessiva perda de imunoglobulinas

2.2 Hipogamaglobulinemias primárias

As hipogamaglobulinemias primárias foram classificadas em 2007 pela “The International Union of Immunological Societies (IUIS)” (Yong et al., 2008). Segue esta classificação com destaque, em negrito, para os tipos que acometeram os pacientes deste presente estudo, e que serão mais detalhadamente explicadas abaixo:

- Doenças com grave redução de IgG e IgA com valores séricos de células B normal, reduzidos ou aumentados
 - **ICV**
- Doenças com grave redução das imunoglobulinas com diminuição ou ausência de células B
 - **XLA**
 - Agamaglobulinemia autossômica recessiva
 - Timona como imunodeficiência
 - Mielodisplasia
- Redução nos valores séricos de IgG e IgA, com valores normais ou elevados de IgM e número normal de células B
 - **HlgM**
 - Deficiência na ativação citidina deaminase
 - Deficiência na uracil-DNA glicosilase
 - Defeito molecular não caracterizado que resulta em deficiência da comutação de algum isotipo
- Deficiência de cadeia leve com número normal de células B

- Deficiência seletiva de IgA
- Deleção da cadeia pesada de imunoglobulinas
- Deficiência de cadeia k
- Deficiência isolada da subclasse de IgG
- Deficiência de IgA associada com deficiência de subclasse de IgG
- **Deficiência de anticorpo específico com concentração normal de imunoglobulinas e número normal de células B**
- Hipogamaglobulinemia transitória da infância com número normal de linfócitos B

2.2.1 ICV

A ICV é a imunodeficiência primária sintomática mais comum, caracterizada por redução de IgG e de IgA e/ou IgM e susceptibilidade a infecções bacterianas de repetição ou crônicas, principalmente do trato respiratório (Kainulainen et al., 2001; Di Renzo et al., 2004; Kokron et al., 2004).

Os pacientes apresentam linfócitos B maduros, mas os plasmócitos estão ausentes nos tecidos linfóides, sugerindo um bloqueio na diferenciação de células B em células produtoras de anticorpos. Este bloqueio pode ser causado por defeitos intrínsecos nas células B e deficiência no auxílio das células T (Abbas et al., 2008).

A ICV foi descrita primeiramente em 1953 (Janeway et al., 1953). Sua prevalência varia de 1:25.000 a 1:100.000, sendo mais alta em habitantes do norte europeu sem predileção por idade nem sexo (Leiva et al., 2007).

Embora seja a desordem imunológica mais comum na infância e em adultos jovens, algumas vezes pode ser detectada somente na idade adulta. O padrão de distribuição é tanto esporádico, quanto familiar. Os pacientes com ICV apresentam níveis séricos de imunoglobulinas no sangue abaixo de 300mg/dl e resposta

deficiente a protocolos de imunização (Cunningham-Rundles, 1989; Rosen et al., 1995; Webster, 2001).

A etiopatogenia da ICV permanece pouco conhecida apesar dos avanços da biologia molecular (Deane et al., 2009). Em pelo menos 80% dos pacientes com ICV o envolvimento de algum gene é desconhecido e não há relato de histórico familiar da doença. Em 9% dos pacientes observa-se mutação do gene TACI e não há relato de histórico familiar da doença. Em 9% dos pacientes há relatos de histórico familiar da doença e nenhum envolvimento gênico, em 1% dos pacientes ocorre alteração no gene TACI e histórico familiar da doença, em menos de 1% observa-se mutação no gene ICOS e em menos de 1% mutação no gene CD19 (Conley, 2009).

O diagnóstico é estabelecido pelo histórico de infecções recorrentes, nível baixo de imunoglobulinas, deficiente resposta a protocolos de imunização e exclusão de outras imunodeficiências (Conley et al., 1999; Cunningham-Rundles; Bodian, 1999).

Segundo o “Pan-American Group for immunodeficiency” e “European Society for immunodeficiencies”, o diagnóstico da ICV pode ser provável ou possível. **Provavelmente** o paciente apresenta ICV se tem acentuada diminuição sérica de IgG e IgA, início da imunodeficiência com mais de dois anos de idade, ausência de isohemaglutininas e/ou deficiente resposta a protocolos de vacinação e exclusão de outras imunodeficiências. A **possibilidade** de o paciente apresentar ICV é caracterizada pela diminuição de pelo menos um tipo de imunoglobulina (IgA, IgG e IgM), início da imunodeficiência com mais de dois anos de idade, ausência de isohemaglutininas e/ou deficiente resposta a protocolos de vacinação e exclusão de outras imunodeficiências (Conley et al., 1999).

As infecções mais frequentes na ICV são pneumonias, sinusites e otites (Cunningham-Rundles; Bodian, 1999; Cunningham-Rundles et al., 2004; Kokron et al., 2004). Além disso, há alta prevalência de doenças gastrointestinais infecciosas e inflamatórias (Washington et al., 1996), hepatite C (Bjoro et al., 1999), doenças auto-imunes, doenças linfoproliferativas e granulomatosas (Di Renzo et al., 2004).

Entre 20% e 25% dos pacientes com ICV desenvolvem doenças auto-imunes, principalmente citopenias como trombocitopenias e anemia hemolítica, artrite reumatóide, síndrome de Sjögren e lúpus eritematoso sistêmico (Cunningham-Rundles; Bodian, 1999).

Ainda, os pacientes com ICV apresentam maior predisposição em desenvolver neoplasias malignas como linfoma não-Hodgkin e carcinoma gástrico (Yong et al., 2008).

O tratamento da ICV baseia-se na reposição periódica de imunoglobulina humana por via endovenosa (Cunningham-Rundles e Bodian, 1999; Sneller, 2001; Deane et al., 2009), uma vez que ocorre deficiência na produção dos anticorpos, apesar do número de linfócitos B poder estar normal. Boa parte dos pacientes apresenta também anormalidades do número e função das células T CD4 e CD8, e consequentemente, desregulação na produção de citocinas (Pastorelli et al., 1989).

A alteração da resposta celular pode ser consequência do aumento na morte de células T ativadas, o que implicaria em menor expressão de moléculas de ativação e de CD40L, síntese prejudicada de citocinas th2, decréscimo no número de células T e B circulante, com consequente prejuízo da resposta celular e da resposta mediada por anticorpos (Errante et al., 2004).

2.2.2 XLA

A XLA ou Agamaglobulinemia de Bruton é uma imunodeficiência primária caracterizada pela interrupção na maturação da linhagem das células B, sendo caracterizada por ausência ou níveis muito reduzidos de células B maduras no sangue periférico e níveis reduzidos de imunoglobulinas séricas (Stray-Pedersen et al., 2000). A XLA é uma desordem de caráter autossômico recessivo e manifesta-se principalmente em homens. Em geral, as mulheres acometidas são assintomáticas (Takada et al., 2004).

Foi descrita primeiramente em 1952 (Bruton, 1952) e sua incidência é de aproximadamente 1/250.000 homens nos Estados Unidos (Black et al., 2005). A sua etiologia está relacionada a mutações no gene BTK que está localizado no braço longo do cromossomo X, o qual codifica para proteína tirosina quinase de Bruton expressa em células hematopoiéticas. Essa proteína modula diversos processos celulares (Yong et al., 2008). Mais de 600 mutações diferentes no gene BTK tem

sido reportadas, sendo encontrados diversos graus de gravidade da doença de acordo com a quantidade de mutações envolvidas (Conley et al., 1998).

O diagnóstico é estabelecido como **definitivo** quando o paciente do sexo masculino apresenta menos de 2% de linfócitos B (CD19+) e pelos menos um dos seguintes critérios: mutação do gene BTK, ausência do gene BTK em monócitos ou plaquetas, primos maternos, tios ou sobrinhos com menos de 2% de células B e ausência de RNAm para BTK em análise de neutrófilos e monócitos (Conley et al., 1999).

Ainda o diagnóstico pode ser estabelecido como **provável** quando o paciente for do sexo masculino e apresentar pelo menos 2% de linfócitos B (CD19+) e todos os seguintes critérios: início de infecções bacterianas recorrentes nos primeiros 5 anos de vida, diminuição sérica de IgG, IgA e IgM, ausência de isohemaglutininas e/ou deficiente resposta a protocolos de vacinação e exclusão de outras imunodeficiências (Conley et al., 1999).

O diagnóstico é estabelecido como **possível**, quando o paciente for do sexo masculino e apresentar pelo menos 2% de linfócitos B (CD19+) e pelo menos algum dos seguintes critérios: início de infecções bacterianas recorrentes nos primeiros 5 anos de vida, diminuição sérica de IgG, IgA e IgM e ausência de isohemaglutininas (Conley et al., 1999).

Os pacientes com XLA apresentam maior susceptibilidade a infecções como pneumonias (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *staphylococcus*, *pseudomonas*), sinusites, otites e diarreia (*Giardia lamblia*), principalmente nos dois primeiros anos de vida (Conley et al., 1999; Black et al., 2005; Yong et al., 2008).

Aproximadamente 20% dos pacientes apresentam infecções bastante graves com importante neutropenia (Conley et al., 1999). Uma importante característica clínica destes pacientes é a ausência ou tamanho muito reduzido de tonsilas e linfonodos, podendo ser este um alerta para definir o diagnóstico (Conley; Howard, 2002; Yong et al., 2008).

A incidência de neoplasias malignas em pacientes com XLA não está bem definido na literatura, porém alguns casos de adenocarcinoma, câncer de pulmão e doenças linfoproliferativas tem sido reportado nestes pacientes (Winkelstein et al., 2006; Yong et al., 2008).

Os valores séricos de IgG nestes pacientes usualmente apresentam-se menores que 200mg/dl e IgA e IgM menores que 20mg/dl (Conley et al., 1999).

O tratamento da XLA consiste na reposição endovenosa de imunoglobulina humana (Liese et al., 1992).

2.2.3 HIgM

As HIgM são um grupo de imunodeficiências primárias combinadas de células T e B que foram descritas primeiramente na França em 1960 por Israel-Asselain, e são caracterizadas por IgM sérica aumentada ou normal e níveis de IgA, IgG e IgE muito baixos ou até indetectáveis (Notarangelo; Hayward, 2000) causados por sinalização deficiente via CD40 em linfócitos B afetando a recombinação de troca de classe de imunoglobulinas e a hipermutação somática. Sua incidência é de aproximadamente 1/1.030.000 nascidos vivos (Winkelstein et al., 2003).

A HIgM pode ser secundária a rubéola, tumores, uso de drogas anti-epiléticas, ou ser autossômica recessiva ou dominante ligada ao cromossomo X (Notarangelo; Hayward, 2000).

Na HIgM ligada ao X ocorre um defeito genético do ligante CD40 que é expresso na superfície de linfócitos T ativados que interagem com o CD40 expresso na superfície de linfócitos B, macrófagos, células dendríticas, células endoteliais e neutrófilos. A interação CD40L-CD40 (Figura 2.1) transmite sinais que induzem ativação, diferenciação e proliferação celular (Marques, 2008; Jesus et al., 2008).

O diagnóstico pode ser estabelecido como **possível** quando o paciente apresenta diminuição sérica do valor de IgG e apresentar um ou mais dos seguintes critérios: diminuição sérica de IgM, infecção por *Pneumocystis carinii* no primeiro ano de vida, anemia aplástica, diarreia por *Cryptosporidium* e colangite esclerosante (Conley et al., 1999).

Os pacientes com HIgM apresentam uma maior susceptibilidade a infecções bacterianas, fúngicas, virais e por parasitas, devido ao defeito na função dos linfócitos T e da hipogamaglobulinemia (Notarangelo; Hayward, 2000).

As manifestações clínicas mais comuns da HIgM são otites, sinusites, pneumonias por *Pneumocystis carinii* (20%-40%), diarreia crônica por *Cryptosporidium* sp (30%), colangite esclerosante, doenças hepáticas, hepatite B, hepatite C, citomegalovírus, linfomas, proctite, meningoencefalite, doenças auto-imunes e úlceras orais recorrentes (Notarangelo; Hayward, 2000; Winkelstein et al., 2003). Aproximadamente 67% dos pacientes com HIgM apresentam neutropenia que frequentemente estão associados a úlceras orais, estomatites e abscessos bucais (Tu et al., 1991; Levy et al., 1997; Chang et al., 1998).

O aparecimento de doenças auto-imunes ocorre em todos os tipos de HIgM, com variações de acordo com a alteração genética apresentada pelo paciente, sendo explicada pela presença de auto-anticorpos de IgM (Jesus et al., 2008).

A concentração sérica de IgG usualmente é menor que 200mg/dl e a concentração sérica de IgM pode ser diminuída, normal ou elevada (Conley et al., 1999).

O tratamento da HIgM consiste na reposição periódica de gamaglobulina ou imunoglobulina humana endovenosa, mas muitos pacientes continuam a apresentar infecções recorrentes por patógenos intracelulares (Marques, 2008).

O tratamento indicado nos primeiros anos de vida para a cura da doença é o transplante de células tronco hematopoiéticas. A sobrevida dos pacientes é baixa, sendo que menos de 30% dos pacientes atinge os 25 anos de idade, sendo as pneumonias, doenças hepáticas e neoplasias as doenças que mais causam a morte destes pacientes (Levy et al., 1997).

2.2.4 Deficiência de anticorpo específico

Esta doença foi descrita primeiramente em 1980 (Saxon et al., 1980) e é caracterizada por níveis séricos normais de IgA, IgG e IgM, porém o paciente apresenta falhas na resposta a protocolos de vacinação, principalmente com aqueles protocolos que apresentam antígenos polissacarídeos (Yong et al., 2008).

As manifestações clínicas comuns nestes pacientes são infecções pulmonares recorrentes, diarreia e doenças auto-imunes (Cheng et al., 2006).

2.2.5 Imunodeficiência combinada grave

A imunodeficiência combinada grave representa a mais grave imunodeficiência primária e tem incidência de 1/30000 a 1/70000 nascidos vivos (Ryser et al., 1988).

Na imunodeficiência combinada ocorrem defeitos no desenvolvimento dos linfócitos que afetam tanto as células B quanto as células T, sendo causada pela sinalização defeituosa das citocinas e metabolismo anormal de purinas (Abbas et al., 2008). Pelo menos dez diferentes defeitos moleculares tem sido identificados, porém estes pacientes vão a óbito precocemente (Fischer et al., 2005).

Os pacientes com imunodeficiência combinada apresentam infecções recorrentes gravíssimas, principalmente nos pulmões e fígado, e está associada a altos índices de mortalidade e morbidade (Gennery; Cant, 2001).

O tratamento para esses pacientes consiste em transplante de células tronco hematopoiéticas, e quanto mais rapidamente for realizado melhor o prognóstico (Gennery; Cant, 2001).

2.3 Hipogamaglobulinemias secundárias

As hipogamaglobulinemias secundárias podem ocorrer por uma variedade de fatores que afetam o sistema imunológico, incluindo agentes infecciosos, medicamentos como corticosteróides e imunossupressores, doenças metabólicas, distúrbios nutricionais e condições ambientais como radiação ionizante (Figura 2.2). Essa deficiência do sistema imunológico é manifestada clinicamente através de recorrência de infecções oportunistas (Chinen; Shearer, 2010).

Figura 2.2- Fatores extrínsecos relacionados com a hipogamaglobulinemia secundária (Chinen; Shearer, 2010)

2.4 Manifestações bucais

A boca além de ser o habitat de rica flora bacteriana, é a porta de entrada para diversos agentes microbiológicos patogênicos. Apesar disso há poucos estudos na literatura sobre as manifestações bucais em pacientes com hipogamaglobulinemia.

Um estudo conduzido por Engström et al. (1992) avaliou as condições bucais de 23 pacientes com ICV e observou uma maior prevalência de lesões liquenóides e

doença periodontal nos pacientes com ICV comparados a um grupo de pacientes com deficiência seletiva de imunoglobulina A e a um grupo controle imunocompetente.

Scully e Porter (1993) avaliaram as manifestações orofaciais de 15 pacientes pediátricos com ICV e observaram que 66% dos pacientes apresentavam alguma alteração orofacial como candidíase pseudomembranosa, UAR e hipoplasia de esmalte.

Kirstilä et al. (1994) avaliaram a condição bucal de 15 pacientes com ICV e não houve diferenças na frequência de cárie e doença periodontal em relação ao grupo controle, porém os pacientes com ICV apresentaram com maior frequência história de lesões bucais.

Um estudo conduzido por Chang et al. (1998) avaliaram a presença de manifestações mucocutâneas em 3 pacientes com a HlgM sendo observado a presença de úlceras orais em todos os pacientes, porém não estava associado necessariamente com neutropenia.

A frequência de cárie e doença periodontal em pacientes com diversos tipos de hipogamaglobulinemia tem sido estudada com resultados controversos. Alguns estudos observaram uma maior frequência de cárie e doença periodontal (Cole et al., 1977; Legler et al., 1982), enquanto outros estudos não encontraram maior frequência destas doenças em pacientes com hipogamaglobulinemia (Engström et al., 1992; Dahlén et al., 1993).

Um estudo conduzido por Robertson et al. (1980), avaliaram a frequência de cárie e doença periodontal de 14 pacientes com diversas hipogamaglobulinemias, e observaram que estes pacientes apresentaram experiência de cárie e doença periodontal em menor frequência que o grupo controle.

Na literatura compulsada ao nosso alcance não encontramos nenhum trabalho científico que abordasse o manejo clínico de pacientes odontológicos com hipogamaglobulinemia.

3 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste trabalho foi avaliar a prevalência das manifestações e alterações bucais e caracterizar a saúde bucal de pacientes com hipogamaglobulinemias e correlacioná-las com as complicações não bucais bem com o estado imunológico do paciente, comparativamente a um grupo de pacientes saudáveis.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Este projeto foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq) (Anexo A) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP) (Anexo B).

Este estudo caso controle observacional envolveu 100 pacientes com hipogamaglobulinemias (grupo de estudo) tais como, ICV, XLA, HlgM, hipogamaglobulinemias secundária, hipogamaglobulinemias sem causa definida, imunodeficiência combinada e deficiência de anticorpo específico, atendidos no Ambulatório de Imunologia e Alergia do HCFMUSP, e 93 pacientes normorreativos controle (grupo controle) atendidos na Clínica Odontológica da FOUSP.

Os procedimentos para este estudo foram realizados durante o período de infusão endovenosa de gamaglobulina no Hospital Dia do HCFMUSP e na Clínica Odontológica da FOUSP, pelo autor deste trabalho, devidamente treinado e calibrado para avaliar as manifestações e alterações bucais nestes pacientes.

Os objetivos e procedimentos do estudo foram explicados ao paciente pelo pesquisador antes do início da coleta dos dados e do exame odontológico. O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por todos os pacientes que concordaram em participar do estudo (Anexos C e D). Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentaram comprometimento cognitivo que não permitiu a compreensão do termo de consentimento ou a obtenção de respostas às perguntas feitas pelo pesquisador.

Inicialmente foi aplicado um questionário de saúde, seguido de exame intra e extrabucal. Em seguida, foram compilados resultados dos exames laboratoriais recentes, realizados até 90 dias antes da avaliação odontológica.

4.1 Aplicação de questionário

Foram compilados dados referentes ao quadro geral do paciente, tais como: dados demográficos (gênero, idade, raça, nacionalidade, naturalidade, profissão, escolaridade), hábitos (tabagismo, etilismo crônico e abuso de drogas ilícitas) e medicações em uso (Anexo E).

A história médica completa foi obtida através do questionamento direto ao paciente e incluiu: tipo de hipogamaglobulinemia, data do início dos sintomas da hipogamaglobulinemia, data do diagnóstico da hipogamaglobulinemia, início da infusão endovenosa de gamaglobulina, presença de infecções recorrentes após o início da infusão endovenosa de gamaglobulina e outras doenças associadas (Anexo E).

Quanto às doenças associadas foi perguntado ao paciente se ele apresentava: hipertensão arterial, diabetes, sopro cardíaco, prolapso de válvula mitral, angina ou dor no peito, infarto do miocárdio recente, doença da tireóide, insuficiência renal, depressão, alergia a medicamentos, bronquiectasia, gastrite, refluxo gastroesofágico, síndrome de Sjögren e sinusite.

Em seguida foram compilados dados da história odontológica atual e pregressa tais como: se existia queixa bucal, qual era essa queixa, presença de dentes “amolecidos”, sensação de boca seca, sangramento quando da escovação dos dentes, dor em algum dente, presença de infecções odontológicas nos últimos anos, “aftas” e episódios de herpes simples, com qual frequência, a última visita do paciente ao dentista e a frequência de visitas do paciente ao dentista.

4.2 Exames laboratoriais

Foram compilados do prontuário dos pacientes do grupo de estudo os resultados de exames recentes tais como hemograma completo, perfil imunológico (IgA, IgG, IgM, CD3, CD4, CD8, CD19, células NK), sorologias para hepatite viral e

HIV (Anexo F). Foram considerados recentes os exames dentro do prazo de 90 dias em relação ao exame odontológico.

4.3 Exame clínico

O exame clínico bucal dos pacientes do grupo de estudo foi realizado em ambulatório médico sob luz artificial focada e espátula de madeira para afastar os tecidos moles e permitir melhor visualização das estruturas. Os pacientes do grupo controle foram examinados da mesma maneira, mas em ambulatório odontológico (Anexo G).

O exame incluiu cabeça, pescoço e boca, buscando anormalidades ganglionares, no volume de glândulas salivares maiores, alterações na mucosa, nos dentes e no periodonto. Foram observadas as regiões de lábio superior e inferior, mucosa jugal, assoalho bucal, palato duro, palato mole, ventre, bordas e dorso lingual, nesta ordem.

A condição periodontal dos pacientes foi avaliada através do sangramento a sondagem, índice comunitário periodontal (ICP) e do registro periodontal simplificado (PSR), que são os índices recomendados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para a realização do exame periodontal (Pinto, 1992).

O ICP e PSR foram realizados com o auxílio de uma sonda periodontal em que foram examinados seis pontos em cada dente, sondando-se a face vestibular em região mesial, distal e cervical, e a face lingual em região mesial, distal e cervical. A boca foi dividida em sextantes definidos pelos dentes 17-14, 13-23, 24-27, 37-34, 33-43 e 44-47. Os terceiros molares não foram analisados, ao menos que estivessem no lugar do segundo molar, quando este estivesse ausente.

Os dentes utilizados para obtenção deste índice para cada sextante foram os seguintes (quando nenhum deles estava presente, examinamos todos os dentes remanescentes do sextante):

- Até 19 anos: 16, 11, 26, 36, 31 e 46.

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

Embora 10 dentes tenham sido examinados, apenas 6 anotações foram feitas: uma por sextante relativa à pior situação encontrada. A presença de dois ou mais dentes sem indicação de extração, foi pré-requisito ao exame do sextante. Sem isso, o sextante foi cancelado.

Os códigos utilizados no ICP são os seguintes: (Figura 4.1)

- 0 = sextante hígido
- 1= sextante com sangramento (observado diretamente ou com espelho, após sondagem)
- 2 = cálculo (qualquer quantidade detectada no exame)
- 3 = bolsa de 4 a 5 mm (margem gengival na área preta da sonda)
- 4 = bolsa de 6 mm ou mais (área preta da sonda não visível)
- X- sextante excluído por ter menos que dois dentes presentes

Figura 4.1- Exemplos da codificação do ICP e posição da sonda periodontal (figura do livro Levantamentos básicos em saúde bucal, OMS)

Os códigos utilizados no PSR são os seguintes:

0= Saúde. A faixa colorida (3,5 a 5,5 mm) da sonda está totalmente visível, não há sangramento à sondagem.

1= Gengivite. A faixa colorida da sonda encontra-se totalmente visível, não há presença de cálculos ou margens de restauração mal adaptadas, porém sangramento é percebido à sondagem.

2= Gengivite ou periodontite leve. A faixa colorida da sonda encontra-se totalmente visível, presença de cálculos e/ou margens de restaurações mal adaptadas na região intra-sulcular, podendo ou não ocorrer sangramento à sondagem.

3= Periodontite moderada. A parte colorida da sonda está parcialmente intra-sulcular.

4= Periodontite grave. A faixa colorida da sonda encontra-se totalmente no interior da bolsa.

Código *= Utilizado em um determinado sextante para indicar mobilidade dentária, envolvimento de furca, retrações gengivais superiores a 3mm e problemas mucogengivais.

O exame de cárie foi realizado após a secagem das superfícies dentais com gaze e avaliou a presença de lesões de cárie, restaurações, próteses, ausências

dentárias e fraturas, através do índice de dentes cariados perdidos e obturados (CPO-D), baseado na metodologia da OMS (Pinto, 1992).

Foi obtido o índice de CPO-D que mede o ataque de cárie à dentição permanente. Suas iniciais significam, respectivamente: dentes cariados (C), perdidos (P), obturados (O) e a unidade de medida que é o dente (D). Seu valor corresponde, em um indivíduo, à soma do número de dentes cariados, perdidos e obturados.

Os dentes foram considerados hígidos quando não apresentaram lesões cariosas ou quando apresentavam manchas brancas, rugosas ou lisas, mas sem cavitação, ou ainda quando apresentavam fissuras pigmentadas. Os dentes foram considerados com lesões de cárie aqueles com cavidade, restaurações com lesões de cárie secundárias ou restaurações e cárie em superfícies diferentes em um mesmo dente.

Os dentes obturados foram considerados dentes com material restaurador sem presença de lesão de cárie secundária. Os dentes perdidos referiram-se aos dentes já extraídos e aos dentes com indicação de exodontia por cárie, doença periodontal, exodontia com finalidade ortodôntica e ausências congênitas. O índice CPO-D pode assumir valores entre 0 e 28. Os terceiros molares não foram analisados.

Os pacientes que apresentaram lesões de cárie, doença periodontal ou qualquer lesão oral foram encaminhados para atendimento odontológico no Centro de Atendimento a Pacientes Especiais da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (CAPE-FOUSP).

Após a coleta, todos os dados da história médica e odontológica, e os valores laboratoriais de cada paciente foram registrados em uma base de dados própria para este estudo. Os participantes foram identificados através do seu número de cadastro do Ambulatório de Alergia e Imunologia do HCFMUSP até que todos os dados fossem coletados. Depois de completadas todas as informações necessárias, um número novo foi atribuído ao paciente, seguindo a ordem cronológica das avaliações odontológicas.

4.4 Análise estatística

Foi realizada estatística descritiva para determinar o perfil da amostra, e ainda, foram comparados os grupos controle e de estudo para a ocorrência das manifestações bucais, e a relação do uso de antibióticos e doença periodontal dos pacientes do grupo de estudo, pelo teste Qui-quadrado.

Para correlacionar as alterações bucais dos pacientes com hipogamaglobulinemia ao seu estado imunológico, foram feitas análises aplicando-se os testes exato de Fisher e Qui-quadrado, a fim de verificar o grau de significância entre duas variáveis.

Foram pesquisadas as seguintes correlações:

- Cárie X IgA
- Doença periodontal X CD4
- Doença periodontal X IgA

Para as análises foi utilizado o programa GraphPad Prisma 5.0 (GraphPad Prism versão 5.0 for Windows, GraphPad Software, San Diego California USA), assumindo significância estatística se $p < 0.05$.

5 RESULTADOS

Foram tabulados dados demográficos, dados médico-clínicos e a condição bucal de 100 pacientes com hipogamaglobulinemia (grupo de estudo) e de 93 pacientes que não apresentavam hipogamaglobulinemia (grupo controle).

5.1 Dados demográficos

Dos 100 pacientes do grupo de estudo, 51 eram do gênero feminino e 49 eram do gênero masculino. Dos 93 pacientes do grupo controle, 58 (62,37%) eram do gênero feminino e 35 (37,63%) eram do gênero masculino (Gráfico 5.1).

Os pacientes do grupo de estudo apresentavam faixa etária entre 15 e 77 anos com mediana de 35 anos. Os pacientes do grupo controle apresentavam uma mediana de 39 anos de idade, com idade mínima de 18 anos e idade máxima de 70 anos de idade.

Gráfico 5.1 - Distribuição dos pacientes segundo o gênero

Os pacientes do grupo de estudo e grupo controle foram divididos em faixa etária, de acordo com a década de vida em que se encontravam, sendo do grupo de estudo: 4 pacientes na primeira década de vida, 36 na segunda, 19 na terceira, 15 na quarta, 13 na quinta, 11 na sexta e 2 pacientes apresentavam-se na sétima década de vida. No grupo controle encontramos: 1 paciente na primeira década de vida, 24 na segunda, 26 na terceira, 21 na quarta, 16 na quinta, 4 na sexta e 1 na sétima (Gráfico 5.2).

Gráfico 5.2 - Distribuição dos pacientes segundo a década de vida

Quanto à etnia, 97 pacientes do grupo de estudo foram classificados como brancos, 2 pardos e 1 amarelo. Nos pacientes do grupo controle encontramos 63 (67,74%) brancos, 18 (19,36%) pretos, 10 (10,75%) pardos e 2 (2,15%) amarelos (Gráfico 5.3).

Gráfico 5.3 - Distribuição dos pacientes segundo a etnia

Os pacientes do grupo de estudo e grupo controle estavam pareados em relação ao gênero, idade e etnia.

Em relação a naturalidade dos pacientes do grupo de estudo, 85 eram oriundos de São Paulo, 5 de Minas Gerais, 3 Bahia, 3 Paraná, 2 Pernambuco, 1 Mato Grosso do Sul e 1 Piauí. Assim, a maioria dos pacientes eram oriundos da Região Sudeste (Gráfico 5.4). Quanto a escolaridade, a maioria dos pacientes do grupo de estudo apresentavam segundo e terceiro grau completo. A tabela 5.1 evidencia a frequência de pacientes segundo o grau de escolaridade e gênero.

Gráfico 5.4 - Distribuição dos pacientes com hipogamaglobulinemia em relação à naturalidade

Tabela 5.1- Distribuição dos pacientes com hipogamaglobulinemia em relação ao grau de escolaridade segundo o gênero

	Masculino	Feminino	Total
1º grau incompleto	2	0	2
1º grau completo	0	10	10
2º grau incompleto	2	1	3
2º grau completo	21	21	42
3º grau incompleto	6	1	7
3º grau completo	13	22	35
Nunca estudou	0	1	1

Em relação aos hábitos nocivos, todos os pacientes do grupo de estudo negaram uso presente e passado de qualquer droga ilícita, 5 declararam ser fumantes, 17 ex-fumantes e 78 nunca fizeram uso de tabaco. Em relação ao uso crônico de bebidas alcólicas, 98 pacientes nunca foram usuários e 2 pacientes

declararam ser etilistas crônicos. Dentre os pacientes do grupo controle, 84 (90,32%) negaram o uso presente e passado de qualquer droga ilícita, 6 (6,45%) relataram serem ex-usuários de drogas ilícitas e 3 (3,23%) relataram serem no presente usuários de drogas ilícitas. Quanto ao uso de tabaco, 53 (57%) negaram o uso presente e passado de tabaco, 24 (25,8%) declararam ser fumantes e 16 (17,2%) ex-fumantes. Quanto ao etilismo crônico, 73 (78,49%) pacientes negaram fazer uso de bebidas alcóolicas, 15 (16,13%) fazem uso de bebidas alcóolicas atualmente e 5 (5,38%) relataram ser ex-usuários (Gráficos 5.5 e 5.6).

Gráfico 5.5 - Distribuição dos pacientes em relação ao uso de tabaco

Gráfico 5.6 - Distribuição dos pacientes em relação ao etilismo crônico

5.2 Dados médico-clínicos

Foram tabulados os seguintes dados clínicos dos pacientes com hipogamaglobulinemia: tipo de hipogamaglobulinemia, idade do início dos sintomas da doença, idade do diagnóstico da doença, tempo decorrido do início dos sintomas da doença até o diagnóstico, idade do início de infusão de gamaglobulina, quantidade de infusão de gamaglobulina, medicamentos, comorbidades, infecções mais comuns, manifestações clínicas durante a hipogamaglobulinemia e resultados de exames laboratoriais.

Em relação ao tipo de hipogamaglobulinemia, 78 pacientes apresentavam ICV, sendo 35 do gênero masculino e 43 do gênero feminino, 8 XLA, sendo 8 pacientes do gênero masculino, 6 hipogamaglobulinemia sem causa definida, sendo 3 do gênero masculino e 3 do gênero feminino, 3 HIgM do gênero feminino, 3 hipogamaglobulinemia secundária, sendo 2 do gênero masculino e 1 do gênero feminino, 1 imunodeficiência combinada do gênero feminino e 1 deficiência de anticorpo específico do gênero masculino (Gráfico 5.7).

Gráfico 5.7 - Distribuição dos pacientes em relação ao tipo de hipogamaglobulinemia segundo o gênero

Na tabela 5.2 estão relacionadas as medianas de idades, do início dos sintomas da doença, a época do diagnóstico e intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o estabelecimento do diagnóstico. Estes dados mostram que as idades dos pacientes do gênero masculino são um pouco inferiores aos pacientes do gênero feminino. As idades do início dos sintomas da doença, diagnóstico da doença e intervalo de tempo para o diagnóstico são bastante semelhantes, percebendo-se que o início dos sintomas da doença e diagnóstico da doença nos pacientes do gênero masculino ocorreu um pouco antes que nos pacientes do gênero feminino.

A mediana de idade de início de infusão de gamaglobulina foi de 26,5, sendo a idade mínima de 2 anos e máxima 60 anos. A quantidade de infusão de gamaglobulina variou de 10 a 40g, sendo que 50% dos pacientes recebem 30g de gamaglobulina.

Tabela 5.2- Tempo decorrido para o estabelecimento do diagnóstico dos pacientes com hipogamaglobulinemia

Características	Pacientes		
	Masculino (n= 49)	Feminino (n= 51)	Total (n= 100)
Idade	34	37	35
Idade do início dos sintomas	14	16	14,5
Idade diagnóstico	26	28	26
Intervalo de tempo para diagnóstico	6	5	6

Em relação ao uso contínuo de antibióticos, 57 pacientes com hipogamaglobulinemia faziam uso de algum tipo de antibiótico como bactrim, amoxicilina, azitromicina, ciprofloxacina e levofloxacina (Gráfico 5.8).

Dos pacientes com ICV (78), 43 faziam uso de algum antibiótico. Os pacientes com imunodeficiência combinada e deficiência de anticorpo específico não faziam uso de antibióticos. A prescrição contínua de antibióticos, no ambulatório da Faculdade de Medicina USP, onde estes pacientes são acompanhados, é definida pelo quadro clínico dos pacientes que apresentam bronquiectasia e sinusopatia crônica de difícil tratamento.

Quanto ao uso de outras mediações, 54 pacientes do grupo de estudo faziam uso de diversos fármacos como antihipertensivos, antidepressivos, antidiabéticos orais, polivitamínicos, antihistamínicos e protetores gástricos.

Os pacientes do grupo controle, 21 (22,58%) faziam uso de alguma medicação como antihipertensivos, antidepressivos e antidiabéticos orais.

Gráfico 5.8 - Antibióticos utilizados pelos pacientes com hipogamaglobulinemia (n=57)

Oitenta e seis por cento do total de pacientes do grupo de estudo (86/100) apresentaram pelo menos alguma comorbidade (Gráfico 5.9). As doenças e alterações identificadas nos pacientes foram: bronquiectasia, gastrite, refluxo gastroesofágico, anemia, hipertensão arterial, doença da tireóide, depressão, diabetes, hepatite viral, síndrome de Sjögren, doença renal, HIV, infarto do miocárdio recente, prolapso de válvula e sopro cardíaco. As doenças mais frequentes foram: bronquiectasia (50/100), gastrite (36/100) e anemia (30/98). Dois pacientes não tinham valores laboratoriais atualizados de hemograma não sendo possível definir a presença de anemia.

Nos pacientes do grupo controle observamos que 32 (34,4%) pacientes apresentaram pelo menos uma comorbidade, tais como: 15 (16,13%) pacientes apresentaram hipertensão arterial, 12 (12,9%) alergias a medicamentos, 8 (8,6%) diabetes, 6 (6,45%) anemia, 4 (4,3%) depressão, 3 (3,23%) doença da tireóide, 1 (1,07%) sopro cardíaco e 1 (1,07%) infarto do miocárdio recente.

Gráfico 5.9 - Frequência de comorbidades dos pacientes do grupo de estudo e do grupo controle

As infecções recorrentes mais frequentes nos pacientes com hipogamaglobulinemia foram: sinusite, pneumonia, infecção intestinal, otite, infecção urinária, gripe, meningite, amigdalite, bronquite, asma, infecções oportunistas (candida, herpes I e II, herpes zoster e HPV), tuberculose, infecção hospitalar e prostatite (Tabela 5.3). Pneumonia e sinusite foram as infecções recorrentes mais identificadas nos pacientes.

Após o início da infusão endovenosa de gamaglobulinas, 74% dos pacientes relataram ainda apresentar infecções recorrentes, principalmente infecções respiratórias como pneumonia e sinusite.

Tabela 5.3- Frequência das infecções recorrentes mais comuns nos pacientes com hipogamaglobulinemia

Infecções recorrentes	Número de pacientes N=100
Sinusite	81
Pneumonia	81
Infecção intestinal	33
Otite	27
Infecção urinária	16
Gripe	9
Meningite	7
Amigdalite	6
Bronquite	5
Asma	4
Infecções oportunistas	4
Tuberculose	2
Infecção hospitalar	1
Prostatite	1

No gráfico 5.10 observamos as manifestações clínicas mais comuns nos pacientes com hipogamaglobulinemia, desde o início dos sintomas da hipogamaglobulinemia, tais como infecções recorrentes (96/100), alergias a medicamentos (32/100), doenças auto-imunes (8/100) e malignidades (3/100). A história de malignidades encontradas nestes pacientes foram: 2 pacientes que tiveram linfoma não-Hodgkin e 1 carcinoma de pele. As doenças auto-imunes encontradas foram: 2 síndrome de Sjögren, 1 doença celíaca, 1 sarcoidose, 2 anemia hemolítica, 1 psoríase e 1 vitiligo.

Gráfico 5.10 - Frequência das manifestações clínicas nos pacientes com hipogamaglobulinemia

Em relação aos exames laboratoriais, observamos 14 pacientes com plaquetopenia, ou seja, número de plaquetas inferior a 140 mil/mm^3 , 13 pacientes apresentaram contagem total de leucócitos inferior a 4 mil/mm^3 e 6 pacientes apresentaram neutropenia com contagem de neutrófilos inferior a $1,6 \text{ mil/mm}^3$ (Gráfico 5.11).

Gráfico 5.11 - Frequência das condições laboratoriais nos pacientes com hipogamaglobulinemia (n=98)

No perfil imunológico dos pacientes do grupo de estudo foram observados valores de IgA, IgG, IgM, CD3, CD4, CD8, CD19 e células NK. Os valores de IgA foi observado uma média de 30,28 mg/dl (n=97), com um valor mínimo de 4 mg/dl e valor máximo de 327,6 mg/dl. Os valores de IgG observou-se uma média de 645,71 mg/dl (n=98), com um valor máximo de 1151 mg/dl e valor mínimo de 25 mg/dl. Os valores de IgM observou-se uma média de 104,71 mg/dl (n=97), com um valor máximo de 3451,6 mg/dl e valor mínimo de 4 mg/dl. Na tabela 5.4 observam-se o número de pacientes com valores de IgA, IgG e IgM dentro da normalidade, com valores acima e abaixo dos valores de referência.

Dos pacientes com ICV (n=78), 66 apresentaram IgA, IgG e IgM com valores abaixo do valor de referência, 6 pacientes com valores de IgG normal e IgA e IgM diminuídos, 3 apresentaram IgA, IgG e IgM dentro dos valores de normalidade, 1 com IgA normal e IgG e IgM diminuídos, 1 paciente com valores de IgA e IgG normal e IgM diminuído e 1 paciente com valores de IgA e IgG normais e IgM diminuído.

Os pacientes com XLA (n=8), 7 apresentaram valores de IgA, IgG e IgM diminuídos e apenas 1 paciente apresentou valor de IgG dentro da normalidade e IgA e IgM diminuídos. Os pacientes com HlgM (n=3), 2 pacientes apresentaram valores de IgM aumentados e valores de IgA e IgG reduzidos e 1 paciente apresentou valor de IgM normal, valor de IgG aumentado e valor de IgA diminuído.

Os pacientes com hipogamaglobulinemia secundária (n=3), 2 apresentaram valor de IgA normal e valores de IgG e IgM diminuídos e 1 paciente apresentou valores de IgA e IgG dentro da normalidade e valor de IgM reduzido. Os pacientes com hipogamaglobulinemia sem causa definida (n=6), 2 pacientes apresentaram valores de IgA, IgG e IgM diminuídos, 2 apresentaram valores de IgA e IgM normais e valor de IgG diminuído, 1 paciente apresentou valores reduzidos de IgA e IgG e valor de IgM normal e 1 paciente apresentou valor de IgA reduzido, valor de IgG aumentado e valor de IgM normal.

Os pacientes com imunodeficiência combinada e deficiência de anticorpo específico (n=2), apresentaram valores de IgG e IgM diminuídos e valor de IgA dentro do valor de normalidade.

Tabela 5.4- Número de pacientes com valores de IgA, IgG e IgM dentro da normalidade, acima e abaixo dos valores de referência

	Valor Normal n/%	Valor acima da norma n/%	Valor abaixo da norma n/%
IgA (n=97) 69-382 mg/dl	12/12,37%	0	85/87,63%
IgG (n=98) 952-1538 mg/dl	12/12,24%	2/2,04%	84/85,71%
IgM (n=97) 73-171 mg/dl	10/10,31%	2/2,06%	85/87,63%

Nos gráficos 5.12, 5.13, 5.14, 5.15, 5.16 e 5.17 observamos as médias dos valores de IgA, IgG e IgM segundo o tipo de hipogamaglobulinemia, e estão evidenciados a distribuição dos valores de IgA, IgG e IgM de todos os pacientes. Observa-se que muitos pacientes apresentam valores de IgA e IgM de 4 mg/dl.

Gráfico 5.12 - Médias dos valores de IgA segundo o tipo de hipogamaglobulinemia (n= 97)

Gráfico 5.13 - Dispersão dos valores de IgA dos pacientes com hipogamaglobulinemia (n=97)

Gráfico 5.14 - Médias dos valores de IgG segundo o tipo de hipogamaglobulinemia (n= 98)

Gráfico 5.15 - Dispersão dos valores de IgG dos pacientes com hipogamaglobulinemia (n=98)

Gráfico 5.16 - Médias dos valores de IgM segundo o tipo de hipogamaglobulinemia (n= 97)

Gráfico 5.17 - Dispersão dos valores de IgM dos pacientes com hipogamaglobulinemia (n=97)

Quarenta e cinco pacientes do grupo de estudo tinham resultados recentes de CD3, CD4, CD8, CD19 e NK. Os valores de CD3 foi observado uma mediana de 1160 cels/mm³ (n=45), com um valor mínimo de 102 cels/mm³ e valor máximo de 3229 cels/mm³. Os valores de CD4 observou-se uma mediana de 531 cels/mm³ (n=45), com um valor máximo de 2925 cels/mm³ e valor mínimo de 36 cels/mm³. Os

valores de CD8 observou-se uma mediana de 578 cels/mm³ (n=45), com um valor máximo de 1475 cels/mm³ e valor mínimo de 38 cels/mm³. Os valores de CD19 foi observado uma mediana de 83 cels/mm³ (n=45), com um valor máximo de 648 cels/mm³ e valor mínimo de 0. Os valores de células NK foi observado uma mediana de 120 cels/mm³ (n=45), com um valor máximo de 689 cels/mm³ e valor mínimo de 13 cels/mm³. Na tabela 5.5 observam-se o número de pacientes com valores de CD3, CD4, CD8, CD19 e células NK dentro da normalidade, com valores acima e abaixo dos valores de referência.

Tabela 5.5- Número de pacientes com valores de CD3, CD4, CD8, CD19, células NK dentro da normalidade, acima e abaixo dos valores de referência (n=45)

	Valor Normal n/%	Valor acima da norma n/%	Valor abaixo da norma n/%
CD3 605-2460 cels/mm ³	38/84,44%	3/6,67%	4/8,89%
CD4 493-1666 cels/mm ³	27/60%	2/4,44%	16/35,56%
CD8 224-1112 cels/mm ³	32/71,11%	9/20%	4/8,89%
CD19 72-520 cels/mm ³	24/53,33%	1/2,22%	20/44,44%
NK 73-654 cels/mm ³	33/73,33%	1/2,22%	11/24,44%

Dos pacientes com ICV (n=78), apenas 35 pacientes apresentavam valores de CD3, CD4, CD8, CD19 e células NK. Desses 35 pacientes, 22 pacientes apresentaram CD4 dentro da normalidade, 12 diminuição de CD4 e 1 CD4 aumentado. Em relação aos valores de CD8, 26 pacientes apresentaram valores dentro da normalidade, 6 valores aumentados de CD8 e 3 valores diminuídos.

Nos gráficos 5.18, 5.19, 5.20, 5.21, 5.22, 5.23, 5.24, 5.25, 5.26 e 5.27 observamos as medianas dos valores de CD3, CD4, CD8, CD19 e células NK

segundo o tipo de hipogamaglobulinemia, e a distribuição dos valores de CD3, CD4, CD8, CD19 e células NK de todos os pacientes.

Gráfico 5.18 - Medianas dos valores de CD3 segundo o tipo de hipogamaglobulinemia (n=45)

Gráfico 5.19 - Dispersão dos valores de CD3 dos pacientes com hipogamaglobulinemia (n=45)

Gráfico 5.20 - Medianas dos valores de CD4 segundo o tipo de hipogamaglobulinemia (n= 45)

Gráfico 5.21 - Dispersão dos valores de CD4 dos pacientes com hipogamaglobulinemia (n=45)

Gráfico 5.22 - Medianas dos valores de CD8 segundo o tipo de hipogamaglobulinemia (n= 45)

Gráfico 5.23 - Dispersão dos valores de CD8 dos pacientes com hipogamaglobulinemia (n=45)

Gráfico 5.24 - Medianas dos valores de CD19 segundo o tipo de hipogamaglobulinemia (n= 45)

Gráfico 5.25 - Dispersão dos valores de CD19 dos pacientes com hipogamaglobulinemia (n=45)

Gráfico 5.26 - Medianas dos valores de células NK segundo o tipo de hipogamaglobulinemia (n = 45)

Gráfico 5.27 - Dispersão dos valores de células NK dos pacientes com hipogamaglobulinemia (n=45)

5.3 Condição bucal

5.3.1 Análise descritiva de todos os dados odontológicos obtidos

Com relação a saúde bucal dos 100 pacientes do grupo de estudo, 37 pacientes tinham alguma queixa bucal. Na tabela 5.6 estão relacionadas as queixas bucais principais dos pacientes, em resposta a pergunta “Qual a sua queixa principal em relação à sua boca?”.

Tabela 5.6- Queixa bucal principal relatada pelos pacientes com hipogamaglobulinemia durante a anamnese

Queixa principal	Número de pacientes (n=37)
Úlcera aftosa recorrente	6/16,22%
Sangramento gengival	5/13,51%
Hipersensibilidade dentinária	4/10,81%
“Dentes estragados”	3/8,11%
Bruxismo	3/8,11%
Disfunção de ATM	3/8,11%
Pericoronarite	2/5,4%
“Prótese machuca”	2/5,4%
Implantes com problemas	2/5,4%
“Siso incomoda”	2/5,4%
“Machucado na boca”	1/2,7%
Tártaro	1/2,7%
Ausências dentárias	1/2,7%
Língua geográfica	1/2,7%
Mau hálito	1/2,7%

Foram realizadas algumas perguntas direcionadas aos pacientes do grupo de estudo sobre a sua saúde bucal como presença de xerostomia, bruxismo, mobilidade dentária, sangramento gengival ao realizar a escovação dental, dor específica em algum dente, história de UAR e história de episódios de herpes simples. Vinte e seis pacientes do grupo de estudo relataram apresentar xerostomia, 25 sangramento ao escovar os dentes, 17 dor espontânea em algum dente, 10 mobilidade dentária e 7 bruxismo.

No grupo controle, 54 relataram sangramento ao escovar os dentes, 53 dor espontânea em algum dente, 29 xerostomia e 22 mobilidade dentária.

Quanto ao relato de ocorrência de UAR, 27 pacientes do grupo de estudo relataram ter com frequência, com variação de um a três episódios ao mês, enquanto que 18 pacientes do grupo controle tiveram a mesma queixa. Em relação ao histórico de episódios de herpes simples, 23 pacientes do grupo de estudo relataram ter episódios de herpes com frequência.

As manifestações odontológicas observadas durante o exame clínico nos pacientes do grupo de estudo e grupo controle encontram-se no gráfico 5.28. Observa-se nos pacientes do grupo de estudo maior prevalência de pacientes com cárie, hipoplasia de esmalte e gengivite. Dos 100 pacientes do grupo de estudo avaliados, 41 pacientes não apresentaram nenhuma alteração bucal.

No grupo controle, dos 93 pacientes avaliados, apenas 9 (9,68%) pacientes não apresentaram nenhuma alteração bucal. Foram observados 66 (70,97%) pacientes com cárie, 31 (33,33%) gengivite, 44 (47,31%) periodontite e 3 (3,23%) candidíase pseudomembranosa.

Gráfico 5.28 - Manifestações bucais dos pacientes do grupo de estudo e do grupo controle

O índice CPO-D foi aplicado nos 100 pacientes do grupo de estudo. Vinte e um pacientes apresentaram 62 dentes cariados com média de 0,62 dentes cariados por paciente do grupo de estudo. Dentre os 100 pacientes, 387 dentes foram perdidos, gerando a média de 3,87 perdas dentais por paciente. Em relação aos dentes obturados, foram constatados 744 dentes obturados, com média de 7,44 de dentes obturados por paciente. A média do índice CPO-D dos 100 pacientes examinados foi de 11,93.

Dos 100 pacientes do grupo de estudo, apenas 4 eram edentados totais, 47 pacientes edentados parciais e 49 pacientes dentados totais. Destes pacientes, 15 faziam uso de algum tipo de prótese dentária, sendo 1 prótese parcial removível superior, 2 prótese parcial removível inferior, 2 prótese parcial removível superior e inferior, 1 prótese fixa superior e inferior, 4 prótese total superior, 1 prótese total superior e inferior e 3 prótese sobre implante.

Foi avaliada a saúde periodontal dos pacientes do grupo de estudo através da avaliação do sangramento a sondagem, índices ICP e PSR. Na tabela 5.7 observa-se os achados do ICP dos pacientes com hipogamaglobulinemias. Destes pacientes, analisando dados referentes ao sangramento à sondagem, ICP e PSR, encontramos 26 pacientes com doença periodontal, sendo 18 pacientes com

gingivite e 8 pacientes com periodontite. Vinte e seis pacientes com hipogamaglobulinemia apresentaram sangramento à sondagem e 8 pacientes apresentaram cálculo dental. Em 8 pacientes observou-se presença de bolsa periodontal, sendo que em 7 pacientes as bolsas eram de 4-5mm e em 1 paciente as bolsas eram maiores que 6 mm.

Tabela 5.7- Achados do ICP dos pacientes com hipogamaglobulinemia segundo o sextante

Escore (ICP)	SD	SA	SE	ID	IA	IE	Total
0	78	81	76	81	76	77	469
1	5	3	5	4	10	4	31
2	3	3	5	0	7	3	21
3	1	1	0	1	6	0	9
4	0	0	0	0	1	0	1
X	13	12	14	14	0	16	69
Total	100	100	100	100	100	100	600

0-saúde periodontal; 1-sangramento a sondagem; 2-cálculo; 3-bolsa 4-5mm; 4-bolsa >6mm; x-excluído; SD- superior direito; SA- superior anterior; SE- superior esquerdo; ID- inferior direito; IA- inferior anterior; IE- inferior esquerdo

No grupo controle (n=93), observou-se um total de 185 dentes cariados com média de 2 dentes cariados por paciente. Dentre os 93 pacientes, 618 dentes foram perdidos, com média de 7 dentes perdidos por paciente. Em relação aos dentes obturados, foram constatados 551 dentes obturados com uma média de 6 dentes obturados por paciente. A média do índice CPO-D dos pacientes do grupo controle foi 14,5. Apenas 10 pacientes eram dentados totais, não havia paciente edentado total e 83 pacientes eram edentados parciais. Vinte pacientes faziam uso de algum tipo de prótese dentária.

Foi questionada a frequência com que o paciente do grupo de estudo retorna ao dentista, e 48 pacientes responderam que não tinham uma frequência de visita ao dentista, e que procuravam este profissional apenas em casos de urgências, 38 pacientes responderam que visitam uma vez ao ano o dentista, 9 semestralmente e 5 mensalmente por fazerem uso de aparelho ortodôntico.

5.3.2 Correlações das alterações bucais com os exames laboratoriais

Foi realizada análise estatística das correlações do perfil imunológico do paciente com algumas alterações bucais através do teste exato de Fisher e Qui-quadrado, assumindo significância estatística $p < 0,05$. Não foram encontradas correlações estatísticas entre lesões de cárie e IgA ($p = 0,7188$), gengivite e CD4 ($p = 0,0731$), periodontite e CD4 ($p = 0,2862$), gengivite e IgA ($p = 1$) e periodontite e IgA ($p = 1$).

5.3.3 Correlação das manifestações bucais dos pacientes do grupo de estudo com os pacientes do grupo controle

Os resultados obtidos desta análise mostraram que houve diferença estatística ($p < 0,0001$) entre a ocorrência de cárie, periodontite e gengivite do grupo de estudo e relação ao grupo controle, sendo que o grupo controle apresentou maior frequência destas alterações em cavidade oral comparado com o grupo de estudo (Gráfico 5.29).

5.3.4 Correlação do uso de antibiótico e doença periodontal

Os resultados obtidos desta análise mostraram que não houve correlação entre o uso de antibióticos e a presença de doença periodontal nos pacientes do grupo de estudo ($p = 0,6376$).

Gráfico 5.29 - Manifestações bucais estatisticamente diferentes entre os grupos de estudo e controle

6 DISCUSSÃO

A hipogamaglobulinemia torna o paciente susceptível a diversas infecções, especialmente as bacterianas e do trato respiratório, por levar a deficiente imunidade humoral, combinada ou não com alteração da imunidade celular. O tratamento médico consiste na reposição mensal de gamaglobulinas, o que reduz significativamente a incidência de infecções recorrentes.

A boca é porta de entrada para diversos microrganismos, podendo ser alvo de infecções em pacientes que apresentem alteração de imunidade, porém há poucos estudos sobre manifestações bucais nos pacientes com hipogamaglobulinemia, apesar desta doença ser conhecida há algum tempo e ser bastante estudada na área da imunologia.

Os poucos trabalhos científicos publicados sobre as alterações bucais em pacientes com hipogamaglobulinemia estudam amostras pequenas (15 a 23 pacientes) ou relatos isolados de casos clínicos, fornecendo, até o momento, pouca informação sobre a repercussão bucal desta doença.

De forma semelhante aos resultados, a discussão foi estruturada em tópicos por motivos didáticos.

6.1 Dados demográficos

Há poucos dados epidemiológicos, sobre incidência e características demográficas na literatura, sobre pacientes com hipogamaglobulinemia. O que se observa são principalmente estudos específicos de imunodeficiências primárias como a ICG, que é a hipogamaglobulinemia mais comum (Qian et al, 2009).

Um estudo conduzido por Leiva et al. (2007) avaliou o número de indivíduos com imunodeficiências primárias, principalmente por deficiência humoral, em 12 países da América Latina. A maior incidência encontrada foi na Argentina, seguida do Brasil e México. Segundo os autores, no período de 1998 a 2004 foi observado um aumento significativo de indivíduos com imunodeficiências primárias nos países

da América Latina. Atribui-se esse aumento aos avanços tecnológicos na área da biologia molecular e ao melhor conhecimento dos aspectos clínicos da doença que propiciam maior oportunidade de diagnóstico de novos casos (Leiva et al., 2007).

O presente estudo avaliou 100 pacientes com hipogamaglobulinemia atendidos no Ambulatório de Imunologia e Alergia do HCFMUSP, comparativamente a um grupo controle saudável. Os dois grupos de pacientes estudados eram semelhantes em relação ao gênero, cor de pele e faixa etária.

Considerando-se apenas o grupo de estudo, não encontramos predileção por gênero. Dois estudos conduzidos por Leiva et al. (2007) e Deane et al. (2009), em pacientes com ICV, também constataram incidência da ICV semelhante entre os gêneros. Já Qian et al. (2009) encontraram maior prevalência do gênero masculino, dentre 91 pacientes com hipogamaglobulinemia, na China.

Dos pacientes do grupo de estudo, nenhum relatou uso presente e passado de qualquer droga ilícita, 78 declararam nunca ter feito uso de tabaco e 98 pacientes nunca foram usuários crônicos de bebidas alcóolicas. Nos pacientes do grupo controle 84 (90,32%) negaram o uso presente e passado de qualquer droga ilícita, 53 (57%) negaram o uso presente e passado de tabaco e 73 (78,49%) negaram fazer uso de bebidas alcóolicas. Percebe-se um número reduzido de pacientes fumantes ou ex-fumantes e etilistas crônicos do grupo de estudo em relação ao grupo controle, o que nos sugere que estes pacientes apresentam maiores cuidados com a sua saúde.

6.2 Dados médico-clínicos

A ICV foi a hipogamaglobulinemia mais prevalente em nosso estudo. Dos 100 pacientes incluídos, 78 pacientes tinham ICV.

Nossos resultados mostraram que a mediana de idade do início dos sintomas da doença foi 14,5 anos e a mediana de idade do diagnóstico 26 anos. Percebemos então um período longo do diagnóstico decorrido do início dos sintomas até o diagnóstico da doença. Cunningham-Rundles e Bodian (1999), que estudaram 248 pacientes em Nova Iorque, observaram a mediana de idade para início dos sintomas

da doença de 25,5 anos de idade e a idade do diagnóstico da doença com mediana de 31 anos de idade. O período decorrido do início dos sintomas da doença até a definição do diagnóstico dos pacientes foi de 6 anos, semelhante ao nossos achados.

Se observarmos trabalhos anteriores, como Hermans et al. (1976), que avaliaram em Minesota, 50 pacientes com ICV, observa-se uma mediana de idade do diagnóstico da doença de 41,9 anos de idade. Atualmente percebe-se maior precisão e precocidade dos diagnósticos devido ao avanço da biologia molecular. No passado, o diagnóstico das imunodeficiências primárias era realizado apenas pelos aspectos clínicos e laboratoriais do paciente. Atualmente a definição do diagnóstico é auxiliada pela biologia molecular, com a detecção da mutação no gene envolvido (Conley, 2009).

O tratamento da hipogamaglobulinemia varia de acordo com o tipo e sua severidade. Geralmente os pacientes recebem uma dose mensal de imunoglobulina humana. Alguns protocolos incluem a prescrição contínua de antibióticos de amplo espectro. No Ambulatório de Imunologia do HCFMUSP, pacientes que apresentam bronquiectasias e sinusopatias crônicas de difícil tratamento recebem antibioticoterapia profilática, concordando com o protocolo estabelecido por Buckley (2004) e Bonilla et al. (2005).

Cinquenta e sete pacientes do nosso estudo faziam uso contínuo de antibióticos. Embora a reposição de gamaglobulinas seja efetiva, as infecções recorrentes são comuns nestes pacientes. Em nosso estudo, 74 pacientes relataram apresentar infecções recorrentes (principalmente pneumonia e sinusite) mesmo recebendo infusão mensal de gamaglobulinas.

Em relação aos valores laboratoriais do hemograma dos pacientes do grupo de estudo, observou-se neutropenia em 6 pacientes, plaquetopenia em 14 pacientes, leucopenia em 13 pacientes e diminuição de hemoglobina em 30 pacientes.

Apesar dos pacientes com hipogamaglobulinemia terem uma resposta de anticorpos reduzida e baixos níveis de imunoglobulinas sérica, alguns dos anticorpos que são produzidos por estes pacientes podem atacar os seus próprios tecidos (auto-anticorpos). Estes auto-anticorpos podem atacar e destruir as células sanguíneas como os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos ou plaquetas. Assim,

estes pacientes podem apresentar principalmente uma plaquetopenia ou anemia grave (Cham et al., 2002; Ming et al., 2003).

Em relação aos exames laboratoriais do perfil imunológico dos pacientes do grupo de estudo, os níveis de IgA, IgG, IgM e células T representados nas tabelas 5.4 e 5.5, demonstram uma diminuição de IgA em 85 pacientes (85/97), redução de IgG em 84 pacientes (84/98) e diminuição de IgM em 85 pacientes (85/97). Na contagem de células CD3 observou-se redução em 4/45 (8,9%) pacientes, CD4 diminuído em 16/45 (35,6%) pacientes e CD8 em 4/45 (8,9%) pacientes.

As células B dos pacientes com hipogamaglobulinemia são incapazes de se diferenciar em células produtoras de anticorpos e sintetizar quantidades de imunoglobulinas suficientes (Conley et al., 1999). Em nosso estudo observamos 20/45 (44,44%) pacientes com diminuição de CD19. Contudo além das células B serem incapazes de sintetizar quantidades normais de imunoglobulinas, há uma redução destas células produtoras de imunoglobulinas, o que pode ser explicado pela redução significativa das imunoglobulinas nos pacientes deste estudo.

Um estudo conduzido por Neto et al. (2000) mostrou que os pacientes com hipogamaglobulinemia apresentaram diminuição nas dosagens séricas de imunoglobulinas, e contagem de células T e B normais.

Na literatura alguns autores citam uma frequente inversão da relação CD4/CD8 nos pacientes com hipogamaglobulinemia, assim observamos um aumento de CD8 em 20% dos pacientes (9/45) avaliados.

As alterações na resposta celular podem ser consequência do aumento de apoptose de células T ativadas, o que implicaria em menor expressão de moléculas de ativação, CD40L, redução na síntese de citocinas Th2 e decréscimo no número de células T e B (Errante et al., 2004).

A diminuição de imunoglobulinas leva a infecções bacterianas respiratórias e intestinais recorrentes, que são muito frequentes nestes pacientes. Nos pacientes avaliados foi observado que antes e após o diagnóstico da doença muitos pacientes apresentaram principalmente infecções respiratórias como pneumonias (81%), sinusites (81%) e infecções intestinais (33%).

As infecções respiratórias podem resultar em danos permanentes nos brônquios e pulmões, levando a quadros irreversíveis como a bronquiectasia que consiste em um alargamento ou distorção dos brônquios que prejudica a eliminação

do muco (Sneller et al., 1993; Cunningham-Rundles; Bodian, 1999). Em nosso estudo, 50 pacientes exibiam bronquiectasias.

As infecções respiratórias nestes pacientes acontecem principalmente por bactérias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae* e *Hemophilus influenzae*, devido a deficiência de IgG, que são imunoglobulinas importantes na defesa contra estes patógenos (Sneller et al., 1993).

Oitenta e seis pacientes do grupo de estudo apresentavam alguma doença ou alteração sistêmica relacionada ou não à hipogamaglobulinemia. Dentre as alterações provavelmente relacionadas com a hipogamaglobulinemia incluímos: bronquiectasia, doença da tireóide (hipotireoidismo), diabetes, hepatite viral, síndrome de Sjögren, doença renal, gastrite, refluxo gastroesofágico e anemia. As alterações que não estão diretamente relacionadas com as hipogamaglobulinemias incluem HIV, infarto do miocárdio recente, prolapso de válvula, sopro cardíaco, hipertensão arterial e depressão. No grupo controle 34,4% dos pacientes apresentaram alguma doença sistêmica, principalmente hipertensão arterial (15/93), diabetes (8/93), anemia (6/93), depressão (4/93) e doença da tireóide (3/93).

De todas as manifestações clínicas mais comuns em pacientes com hipogamaglobulinemia desde o início dos sintomas da doença encontramos: infecções recorrentes (96/100), alergias a medicamentos (32/100), doenças auto-imunes (8/100) e malignidades (3/100) (Gráfico 5.10).

As doenças auto-imunes como púrpura trombocitopênica, anemia hemolítica, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren e anemia perniciosa são comuns em pacientes com hipogamaglobulinemia. Não é bem estabelecido na literatura o mecanismo que causa doenças auto-imunes nestes pacientes (Cunningham-Rundles, 2002; Di Renzo et al., 2004).

Um mecanismo possível para desenvolvimento de doenças auto-imunes, seria a presença de antígenos persistentes oriundos das infecções recorrentes que são muito frequentes nestes pacientes. Estes antígenos causariam uma inflamação crônica com danos em alguns órgãos pela deposição de complexos auto-imunes, auto-anticorpos e reatividade cruzada entre tecidos normais e antígenos estranhos. Outra possível causa de doenças auto-imunes seria a predisposição genética (Torres-Salido et al., 2009).

Estes pacientes são frequentemente acometidos por gastrite crônica associada ao *Helicobacter pylori* que aumenta a susceptibilidade a malignidades (Zullo et al., 1999). Em nosso estudo não observamos pacientes com história de neoplasias do trato gastrointestinal, porém 36% dos pacientes apresentaram gastrite.

Os linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin, e neoplasias gastrointestinais são frequentes em pacientes com hipogamaglobulinemias, o câncer gástrico, tem uma incidência 50 vezes maior que da população que não apresenta imunodeficiência diagnosticada (Kokron et al., 2004).

6.3 Condição bucal

As manifestações bucais de pacientes com hipogamaglobulinemia tem sido pouco estudadas, não sendo possível, baseados na literatura compulsada ao nosso alcance, estabelecer um perfil da situação bucal deste tipo de paciente. Há poucos estudos observacionais e relatos de casos clínicos esporádicos na literatura, que não nos permitem antecipar como a saúde bucal pode interferir na sua doença de base e vice e versa.

Alguns estudos em pacientes com ICV relatam que estes pacientes apresentam com maior frequência UAR, lesões liquenóides, candidíase pseudomembranosa, herpes simples e hipoplasia de esmalte (Engström et al., 1992; Scully; Porter 1993).

Questionamos os pacientes do nosso grupo de estudo, se eles tinham uma queixa odontológica principal. Apenas 37 deles tinham alguma queixa. A maioria queixava-se de UAR (6 pacientes), 5 sangramento gengival e 4 hipersensibilidade dentinária.

Quando realizamos o exame clínico bucal, 59 pacientes deste grupo apresentaram alguma alteração bucal. As alterações bucais mais encontradas foram hipoplasia de esmalte, cárie e doença periodontal. Comparando as alterações bucais do grupo estudo com o grupo controle, observou-se maior incidência de cárie, periodontite e gengivite no grupo controle. Não foi observado pacientes com

hipoplasia de esmalte no grupo controle, e nenhum paciente com candidíase pseudomembranosa no grupo de estudo.

Todos os pacientes que apresentaram hipoplasia de esmalte receberam o diagnóstico de hipogamaglobulinemia na infância. Estes pacientes começaram o uso contínuo de antibióticos na infância, no período de odontogênese. É possível que a ocorrência de hipoplasia de esmalte esteja relacionada ao uso frequente de antibióticos na fase da formação do esmalte dentário. Jälevik et al. (2001) e Beentjes et al. (2002) afirmaram que pacientes que apresentaram infecções respiratórias durante a infância e utilizaram algum tipo de antibiótico, tem grande possibilidade de apresentar hipoplasia de esmalte, por ocorrer uma alteração na formação do esmalte dentário.

Laisi et al. (2009) avaliaram 141 crianças que utilizaram diversos antibióticos, e encontraram 16,3% de crianças com hipoplasia de esmalte, sendo mais frequente esta alteração dentária em pacientes que fizeram uso de amoxicilina no primeiro ano de vida.

A incidência de doença periodontal e cárie nos pacientes com hipogamaglobulinemia não é bem conhecida, já que em alguns estudos revelam aumento nesta frequência e outros diminuição (Cole et al., 1977; Robertson et al., 1980; Legler et al., 1982).

Acreditamos que os achados conflitantes da literatura ocorrem porque a cárie e doença periodontal são doenças multifatoriais que dependem de fatores do hospedeiro, microbiota local, do sistema imune, aspectos sociais e hábitos alimentares. É difícil relacionar cárie e doença periodontal apenas com aspectos imunológicos do paciente. Além disso, estes trabalhos trazem casuísticas pequenas, com 14 a 25 pacientes estudados.

Em nosso estudo, não encontramos correlações estatísticas entre IgA e CD4 com cárie e doença periodontal nestes pacientes. Em relação a cárie e dosagem sérica de IgA, dos 85 pacientes com IgA diminuída, apenas 18 apresentaram lesões de cárie, apesar da IgA ser uma imunoglobulina presente na saliva responsável por recobrir certas bactérias do biofilme, tornando-as passíveis de fagocitose por neutrófilos bucais, diminuindo assim o risco de cárie (Stokes et al., 1975).

Também, não encontramos relação entre os níveis reduzidos de IgA e doença periodontal. No entanto, outra função da IgA decorre da sua capacidade de inativar a

glicosiltransferase, que reduz a síntese de glucanos extracelulares e com isso reduz a formação de placa bacteriana (Nisengard; Newman 1994). Em relação à doença periodontal, alguns autores têm demonstrado que a concentração de IgA total salivar está diretamente relacionada com o desenvolvimento e evolução da doença periodontal (Hagewald et al., 2000; Plombas et al., 2002).

Um estudo conduzido por Kirstilä et al. (1994) avaliou a relação de imunoglobulinas salivar e sérica com a doença periodontal e cárie. Foi observado maior abundância de IgA na saliva que no sangue, e os pacientes com diminuição de IgA não apresentaram maior incidência de cárie e doença periodontal.

Batista Jr et al. (1999), afirmam que os pacientes com ICV tem maior susceptibilidade em desenvolver doença periodontal, representado principalmente por aumento de sangramento gengival e perda de dentes, devido a deficiência da resposta imunológica. Em nosso estudo o grupo controle exibiu mais cárie, mais gengivite e mais periodontite que o grupo de estudo.

Buscando uma explicação para este achado, avaliamos a relação entre o uso de antibióticos e presença de doença periodontal. Observamos que dos 57 pacientes do grupo de estudo que faziam uso de algum tipo de antibiótico, 10 apresentavam gengivite e 4 periodontite. Já dos pacientes que não faziam uso de antibiótico (n= 43), 8 apresentavam gengivite e 4 periodontite. A análise estatística mostrou que não existiu correlação entre o uso de antibiótico e doença periodontal nestes pacientes avaliados.

Outro fator que pode estar relacionado a baixa frequência de doença periodontal nestes pacientes, é o fato de nossos pacientes estarem sob tratamento médico, recebendo mensalmente imunoglobulina humana. Essa reposição previne ou ameniza a recorrência das infecções recorrentes, em especial as pneumonias e infecções intestinais. Provavelmente essa reposição seja suficiente para ajudar a garantir boa saúde periodontal.

Quanto ao CPO-D dos pacientes, observamos no grupo de estudo CPO-D de 11,93 e no grupo controle 14,5. No entanto, o grupo de estudo apresentou mais dentes obturados (7,44 dentes por paciente) em comparação ao grupo controle (6 dentes por paciente). O CPO-D do grupo controle apresenta-se mais alto por ter um maior número de pacientes com dentes perdidos (7 dentes perdidos por paciente) que o grupo de estudo (3,87 dentes perdidos por paciente) e dentes cariados.

Assim, mesmo que os pacientes do grupo de estudo apresentem maior quantidade de dentes obturados, sugerindo uma maior experiência de cárie, se comparar ao grupo controle esta afirmação não pode ser feita, já que o grupo controle tem menor número de dentes obturados, porém uma maior quantidade de pacientes com cárie. Isso nos sugere que os pacientes do grupo de estudo tiveram maior acesso ao dentista que o grupo controle, o que talvez esteja relacionado ao alto grau de instrução dos pacientes do grupo de estudo.

Os pacientes do grupo de estudo ainda foram questionados sobre sua frequência ao dentista e observou-se que 54% frequentam o dentista semestralmente e 18% pelo menos anualmente. Assim, percebeu-se de uma forma geral o cuidado desses pacientes com sua saúde bucal.

No momento do exame clínico observamos apenas 2 pacientes do grupo de estudo com UAR e nenhum com herpes simples. Porém quanto ao histórico de UAR, 27 pacientes com hipogamaglobulinemia relataram ter UAR com muita frequência, com variação de um, dois a três episódios ao mês. Nos pacientes do grupo de estudo 18 apresentaram a mesma queixa. Em relação ao histórico de episódios de herpes simples, 23 pacientes do grupo de estudo relataram ter episódios de herpes com frequência. Comparativamente ao nosso grupo controle, a ocorrência de UAR foi maior nos pacientes do grupo de estudo.

Aproximadamente 20% da população é acometida por UAR (Rogers, 1997). Em nosso estudo foi encontrada uma maior frequência de UAR que a população em geral.

A UAR não tem uma etiopatogenia definida, sendo atribuída sua causa a diversos fatores tais como: fatores nutricionais, estresse, histórico familiar, alterações hormonais, deficiência imunológica e doença celíaca (Mc Culloug et al., 2007; Majorana et al., 2010). Alguns autores acreditam ter como fator predisponente a imunidade celular, principalmente quando as células CD4 do pacientes encontram-se inferiores a 100 cels/mm^3 (Muzyca; Glick, 1994). Em nosso estudo encontramos 2 pacientes com UAR no momento do exame clínico odontológico, porém os valores de CD4 destes paciente estavam dentro da normalidade.

Um estudo conduzido por Lewkowicz et al. (2003), observou maior frequência de UAR em pacientes que apresentavam neutropenia que um grupo de pacientes

com contagem normal de neutrófilos absolutos. Os dois pacientes que apresentavam UAR no momento da avaliação odontológica apresentavam valores laboratoriais de neutrófilos absolutos normais.

Da nossa casuística, dos 27 pacientes com histórico de UAR, 1 paciente apresentou doença celíaca. Os pacientes com doença celíaca apresentam com frequência UAR (Scully et al., 2003).

Outra característica encontrada em 6 pacientes do grupo de estudo foi a boca seca, que incluía 2 pacientes com síndrome de Sjögren, e mais quatro pacientes que não apresentavam esta doença auto-imune e não faziam uso de qualquer medicamento que interfira na produção salivar.

No grupo controle encontramos 3 pacientes com candidíase pseudomembranosa, que é uma infecção oportunista muito comum mediada por linfócitos T. No grupo de estudo não encontramos esta alteração em nenhum paciente. As infecções fúngicas tem como mecanismo de defesa a imunidade celular, que geralmente não está alterada nos pacientes com hipogamaglobulinemia. Em pacientes que apresentam alterações em linfócitos T, como pacientes HIV positivos, existe uma maior frequência destas lesões em mucosa oral (Liu; Hua, 2007). Nos pacientes com deficiência da imunidade humoral não é esperado que esta seja uma manifestação bucal comum relacionada com a sua doença de base, a não ser que este paciente apresente concomitantemente alteração da imunidade celular.

Algumas bactérias não-comensais como *Streptococcus pneumoniae* e *Hemophilus influenzae* presentes na cavidade bucal, são microrganismos responsáveis pela patogênese de algumas infecções respiratórias, principalmente pneumonias (Scannapieco et al., 2001; Ewan et al., 2010). Os pacientes com hipogamaglobulinemia apresentam infecções respiratórias recorrentes, e a cavidade bucal é um sítio rico de bactérias causadoras destas infecções. A adequação bucal através do rigoroso controle de biofilme dental, com orientação de higiene bucal, profilaxias dentárias e uso de antimicrobianos tópico deve ser um cuidado adicional nestes pacientes. Embora não tenha sido objeto deste estudo, alguns artigos na literatura trazem a informação de que a aspiração de bactérias bucais poderia levar a quadros de pneumonias em certos tipos de paciente (Scannapieco et al., 2003; Paju; Scannapieco, 2007).

O manejo odontológico a pacientes com hipogamaglobulinemia que apresentem plaquetopenia, neutropenia ou anemia poderá sofrer adaptações e mudanças de atitude frente, especialmente, procedimentos cruentos. Nossos resultados nos mostraram que essas alterações ocorrem com certa frequência em pacientes com hipogamaglobulinemia, por isso consideramos mandatória a solicitação de hemograma antes de procedimentos odontológicos invasivos.

O paciente é considerado plaquetopênico quando seus níveis laboratoriais de plaquetas se apresentam menores que 150.000/dl. No entanto sabe-se que o valor de até 50.000 plaquetas/dl permite a execução de exodontias, sem que antecipemos hemorragia. Vale ressaltar que, em qualquer situação de plaquetopenia, diante de procedimentos odontológicos invasivos é recomendado o uso de hemostáticos locais (Patton, 1999). Os valores críticos para intervenção cruenta encontram-se entre 50.000 e 20.000 plaquetas/dl. Abaixo de 20.000 plaquetas/dl hemorragias espontâneas podem ocorrer e procedimentos cruentos ambulatoriais representam risco grande de hemorragia (Glick, 2005; Magalhães et al., 2007).

Nos casos de pacientes com anemia, apesar de existir pouco risco de exacerbação da anemia devido a procedimentos odontológicos, certos procedimentos de rotina devem ser evitados em casos mais severos (níveis de HgB<10mg/dl), visto que procedimentos invasivos podem exacerbar a anemia presente, dependendo da quantidade de sangue perdida (Glick, 2005; Magalhães et al., 2007).

Em pacientes com valores de neutrófilos inferiores a 500 cel/mm³ há risco aumentado de infecções bacterianas, devendo ser considerada a profilaxia antibiótica para realização de procedimentos odontológicos invasivos (Patton, 1999; Glick, 2005).

7 CONCLUSÕES

- UAR e boca seca são alterações bucais mais frequentes em pacientes com hipogamaglobulinemias que em pacientes saudáveis e podem estar relacionados a mecanismos auto-imunes.
- Apesar dos pacientes terem hipogamaglobulinemia e alguns pacientes apresentarem uma diminuição de células da imunidade celular, não encontramos relação positiva entre a incidência de cárie e IgA, doença periodontal e IgA e doença periodontal e CD4.
- A solicitação do hemograma é um exame que deve ser solicitado pelo dentista antes do tratamento odontológico invasivo, devido à chance de estes pacientes exibirem leucopenia, neutropenia, plaquetopenia e anemia.
- O controle de biofilme e manutenção de boa saúde bucal, além de fazerem parte das boas condutas clínicas, deve ser reforçado nos pacientes com hipogamaglobulinemia, especialmente pelo risco aumentado destes à pneumonia, causada por bactérias que muitas vezes colonizam a boca.

REFERÊNCIAS

- Abbas AK, Lichtman, Pillai S. *Imunologia celular e molecular*. Rio de Janeiro: Editora Elsevier; 2008. 538 p.
- Batista Jr EL, Novaes Jr AB, Calvano LM, Prado EA, Goudouris ES, Batista FC. Necrotizing ulcerative periodontitis associated with severe congenital immunodeficiency in a prepubescent subject: clinical findings and response to intravenous immunoglobulin treatment. *J Clin Periodontol*. 1999;26:499-504.
- Beentjes VE, Weerheijm KL, Groen HJ. Factors involved in the aetiology of Molar-Incisor Hypomineralization (MIH). *Eur J Paediatr Dent*. 2002;1:9-13.
- Bjoro K, Skaug K, Haaland T, Froland SS. Long-term outcome of chronic hepatitis C virus infection in primary hypogammaglobulinaemia. *QJM*. 1999 Aug;92(8):433-41.
- Black C, Zavod MB, Gosselin BJ. *Haemophilus influenzae* lymphadenopathy in a patient with agammaglobulinemia: clinical-histologic-microbiologic correlation and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2005 Jan;129(1):100-3.
- Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Kobrynski LJ, Levinson AI, Mazer B, Nelson RP Jr., Orange JS, Routes JM, Shearer WT, Sorensen RU. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005; 94:1-63.
- Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952 Jun;9(6):722-8.
- Buckley RH. Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Paediatr Respir Rev*. 2004; 5(suppl A):225-33.
- Cham B, Bonilla MA, Winkelstein J. Neutropenia associated with primary immunodeficiency syndromes. *Semin Hematol*. 2002;39:107-12.
- Chang MW, Romero R, Scholl PR, Paller AS. Mucocutaneous manifestations of the hyper-IgM immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:191-6.
- Chapel H, Geha R, Rosen F. IUIS PID (Primary Immunodeficiencies) Classification committee. Primary immunodeficiency diseases: an update. *Clin Exp Immunol*. 2003 Apr;132(1):9-15.
- Cheng YK, Decker PA, O'Byrne MM, Weiler CR. Clinical and laboratory characteristics of 75 patients with specific polysaccharide antibody deficiency syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 Sep;97(3):306-11.
- Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:195-203.

Cole MF, Arnold RR, Rhodes MJ, McGhee JR. Immune dysfunction and dental caries: a preliminary report. *J Dent Res*. 1977 Mar;56(3):198-204.

Conley ME. Genetics of hypogammaglobulinemia: what do we really know? *Curr Opin Immunol*. 2009 Oct;21(5):466-71.

Conley ME, Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia. *J Pediatr*. 2002 Oct;141(4):566-71.

Conley ME, Mathias D, Treadaway J, Minegishi Y, Rohrer J. Mutations in *btk* in patients with presumed X-linked agammaglobulinemia. *Am J Hum Genet*. 1998 May;62(5):1034-43.

Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol*. 1999 Dec;93(3):190-7.

Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 1989 Jan;9(1):22-33.

Cunningham-Rundles C. Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev*. 2002;16:61-64.

Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999 Jul;92(1):34-48.

Cunningham-Rundles C, Sidi P, Estrella L, Doucette J. Identifying undiagnosed primary immunodeficiency diseases in minority subjects by using computer sorting of diagnosis codes. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Apr;113(4):747-55.

Dahlén G, Björkander J, Gahnberg L, Slots J, Hanson LA. Periodontal diseases and dental caries in relation to primary IgG subclass and other humoral immunodeficiencies. *J Clin Periodontol*. 1993 Jan;20(1):7-13.

Deane S, Selmi C, Naguwa SM, Teuber SS, Gershwin ME. Common Variable Immunodeficiency: Etiological and Treatment Issues. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009 Jul 1;150(4):311-24.

Di Renzo M, Pasqui AL, Auteri A. Common variable immunodeficiency: a review. *Clin Exp Med*. 2004 Apr;3(4):211-7.

Engström GN, Engström PE, Hammarström L, Smith CI. Oral conditions in individuals with selective immunoglobulin A deficiency and common variable immunodeficiency. *J Periodontol*. 1992 Dec;63(12):984-9.

Errante PR. Alteração da imunidade celular associadas com a patogênese da imunodeficiência comum variável [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas; 2004.

Errante PR, Kokron CM, Toledo Barros M, Camargo MM, Rizzo LV. Alteração da imunidade celular associada à patogênese da imunodeficiência comum variável. *Rev Bras alerg imunopatol*. 2004;27(2):55-69.

Ewan V, Perry JD, Mawson T, McCracken G, Brown AN, Newton J, Walls A. Detecting potential respiratory pathogens in the mouths of older people in hospital. *Age Ageing*. 2010 Jan;39(1):122-5.

Fischer A. Human primary immunodeficiency diseases: a perspective. *Nature immunology*. 2004;1(5):23-30.

Fischer A, Le Deist F, Hacein-Bey-Abina S, André-Schmutz I, Basile Gde S, de Villartay JP, Cavazzana-Calvo M. Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. *Immunol Rev*. 2005 Feb;203:98-109.

Gennery AR, Cant AJ. Diagnosis of severe combined immunodeficiency. *J Clin Pathol*. 2001;54:191-5.

Glick M. Medical considerations for dental practice. Chicago: Estados Unidos; 2005.

Greene WC. Regulation of HIV-1 gene expression. *Annu Rev Immunol*. 1990;8:453-75.

Hagewald S, Bernimoulin JP, Kottgen E, Kage A. Total IgA and Porphyromonas gingivalis-reactive IgA in the saliva of patients with generalized early-onset periodontitis. *Eur J Oral Sci*. 2000;108(2):147-53.

Hermans PE, Diaz-Buxo JA, Stobo JD. Idiopathic late-onset immunoglobulin deficiency: Clinical observation in 50 patients. *Am J Med*. 1976;61:221-37.

Jälevik B, Norén JG, Klingberg G, Barregård L. Etiological factors influencing the prevalence of demarcated opacities in permanent first molars in a group of Swedish children. *Eur J Oral Sci*. 2001;109:230-4.

Janeway CA, Aft L, Gitlin D. Agammaglobulinemia. *Trans Assoc Am Physicians*. 1953;66:200-2.

Jesus AA, Duarte AJ, Oliveira JB. Autoimmunity in hyper-IgM syndrome. *J Clin Immunol*. 2008 May;28(1):62-6.

Kainulainen L, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Diagnostic findings in 95 Finnish patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2001 Mar;21(2):145-9.

Kirstilä V, Tenovuo J, Ruuskanen O, Nikoskelainen J, Irjala K, Vilja P. Salivary defense factors and oral health in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 1994 Jul;14(4):229-36.

Kokron CM, Errante PR, Barros MT, Baracho GV, Camargo MM, Kalil J, Rizzo LV. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *An Acad Bras Cienc.* 2004 Dec;76(4):707-26.

Laisi S, Ess A, Sahlberg C, Arvio P, Lukinmaa PL, Alaluusua S. Amoxicillin may cause molar incisor hypomineralization. *J Dent Res.* 2009 Feb;88(2):132-6.

Legler DW, Arnold RR, Lynch DP, McGhee JR. Immunodeficiency disease and implications for dental treatment. *J Am Dent Assoc.* 1982 Nov;105(5):803-8.

Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Quezada A, Patiño P, Franco JL, Porras O, Rodríguez FJ, Espinosa-Rosales FJ, Espinosa-Padilla SE, Almillategui D, Martínez C, Tafur JR, Valentín M, Benarroch L, Barroso R, Sorensen RU. Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol.* 2007 Jan;27(1):101-8.

Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, Fischer A, Tovo P, Bordigoni P, Resnick I, Fath A, Baer M, Gomez L, Sanders EA, Tabone MD, Plantaz D, Etzioni A, Monafo V, Abinun M, Hammarstrom L, Abrahamsen T, Jones A, Finn A, Klemola T, DeVries E, Sanal O, Peitsch MC, Notarangelo LD. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr.* 1997 Jul;131:47-54.

Lewkowicz N, Lewkowicz P, Kurnatowska A, Banasik M, Glowacka E, Cedzyński M, Swierzko A, Lauk-Puchala B, Tchórzewski H. Innate immune system is implicated in recurrent aphthous ulcer pathogenesis. *J Oral Pathol Med.* 2003 Sep;32(8):475-81.

Liese JG, Wintergerst U, Tympner KD, Belohradsky BH. High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia. *Am J Dis Child.* 1992 Mar;146(3):335-9.

Liu X, Hua H. Oral manifestation of chronic mucocutaneous candidiasis: seven case reports. *J Oral Pathol Med.* 2007;36:528-32.

Magalhães MG, Greenberg B, Hansen H, Glick M. Comorbidities in older patients with HIV: a retrospective study. *J Am Dent Assoc.* 2007 Nov;138(11):1468-75.

Majorana A, Bardellini E, Flocchini P, Amadori F, Conti G, Campus G. Oral mucosal lesions in children from 0 to 12 years old: ten years' experience. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010 May 6. [Epub ahead of print]

Marques OC. Alterações genético-moleculares em pacientes deficientes de CD40L [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas; 2008.

McCullough MJ, Abdel-Hafeth S, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis revisited; clinical features, associations, and new association with infant feeding practices? *J Oral Pathol Med.* 2007;36:615–20.

Ming JE, Stiehm ER, Graham JM Jr. Syndromic immunodeficiencies: genetic syndromes associated with immune abnormalities. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2003;40:587-642.

Muzyka BC, Glick M. Major aphthous ulcers in patients with HIV disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994;77(2):116-20.

Neto Rda J, Guimarães MC, Moya MJ, Oliveira FR, Louzada PL Jr, Martinez R. Hypogammaglobulinemia as risk factor for *Cryptococcus neoformans* infection: report of 2 cases. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000 Nov-Dec;33(6):603-8.

Nisengard RS, Newman MG. *Oral microbiology and immunology*. 2a ed. Philadelphia: Saunders; 1994. 477 p.

Notarangelo LD, Hayward AR. X-linked immunodeficiency with hyper-IgM (XHIM). *Clin Exp Immunol*. 2000;120:399-405.

Organização mundial de saúde. Levantamentos básicos em saúde bucal: Formulário de avaliação. 4ª ed. São Paulo: Editora Santos, 1999.

Paju S, Scannapieco FA. Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections. *Oral Dis*. 2007 Nov;13(6):508-12.

Pastorelli G, Roncarolo MG, Touraine JL, Peronne G, Tovo PA, de Vries JE. Peripheral blood lymphocytes of patients with common variable immunodeficiency (CVI) produce reduced levels of interleukin-4, interleukin-2 and interferon-gamma, but proliferate normally upon activation by mitogens. *Clin Exp Immunol*. 1989 Dec;78(3):334-40.

Patton LL. Hematological abnormalities among HIV-infected patients: associations of significance for dentistry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;88(5):561-7.

Pinto VG. *Saúde bucal: Odontologia Social e Preventiva*. São Paulo: Editora Santos; 1992. 415 p.

Plombas M, Gobert B, De March AK, Sarda MN, Sixou M, Bene MC, Miller N, Faure GC. Isotypic antibody response to plaque anaerobes in periodontal disease. *J Periodontol*. 2002;73(12):1507-11.

World Health Organization. Primary immunodeficiency diseases: Report of a WHO Scientific group. *Clin Experimental Immunol*. 1997;109(Suppl1):1-28.

Qian JH, Zhu JX, Zhu XD, Chen TX. Clinical features and follow-up of Chinese patients with symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy. *Chin Med J (Engl)*. 2009 Aug 20;122(16):1877-83.

Robertson PB, Mackler BF, Wright TE, Levy BM. Periodontal status of patients with abnormalities of the immune system. II. Observations over a 2-year period. *J Periodontol*. 1980 Feb;51(2):70-3.

Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg*. 1997;16(4):278–83.

Rosecan M, Trobaugh FE Jr, Danforth WH. Agammaglobulinemia in the adult. *Am J Med*. 1955 Aug;19(2):303-13.

Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiencies. *The N Engl J Med*. 1995;333:431-40.

Ryser O, Morell A, Hitzig WH. Primary immunodeficiencies in Switzerland: first report of the national registry in adults and children. *J Clin Immunol*. 1988 Nov;8(6):479-85.

Sanford JP, Favour CB, Tribeman MS. Absence of serum gamma globulins in an adult. *N Engl J Med*. 1954 Jun;250(24):1027-9.

Saxon A, Kobayashi RH, Stevens RH, Singer AD, Stiehm ER, Siegel SC. In vitro analysis of humoral immunity in antibody deficiency with normal immunoglobulins. *Clin Immunol Immunopathol*. 1980 Oct;17(2):235-44.

Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003 Dec;8(1):54-69.

Scannapieco FA, Wang B, Shiau HJ. Oral bacteria and respiratory infection: effects on respiratory pathogen adhesion and epithelial cell proinflammatory cytokine production. *Ann Periodontol*. 2001 Dec;6(1):78-86.

Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc*. 2003 Feb;134(2):200-7.

Scully C, Porter SR. Orofacial manifestations in primary immunodeficiencies: common variable immunodeficiencies. *J Oral Pathol Med*. 1993 Apr;22(4):157-8.

Sneller MC. Common variable immunodeficiency. *Am J Med Sci*. 2001 Jan;321(1):42-8.

Sneller MC, Strober W, Eisenstein E, Jaffe JS, Cunningham-Rundles C. NIH conference. New insights into common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med*. 1993 May 1;118(9):720-30.

Stokes CR, Soothill JF, Turner MW. Immune exclusion is a function of IgA. *Nature*. 1975; 255:745-6.

Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. Primary Immunodeficiency Diseases in Norway. *J Clin Immunol*. 2000; 20(6):477-85.

Takada H, Kanegane H, Nomura A, Yamamoto K, Ihara K, Takahashi Y, Tsukada S, Miyawaki T, Hara T. Female agammaglobulinemia due to the Bruton tyrosine

kinase deficiency caused by extremely skewed X-chromosome inactivation. *Blood*. 2004 Jan;103(1):185-7.

Torres-Salido M, Cortés-Hernández J, Balada E, Tarrés MV, Ordi-Ros J. Systemic lupus erythematosus as a first presentation of common variable immunodeficiency associated with infrequent mannose-binding lectin gene polymorphisms. *Rheumatol Int*. 2009 Oct 23. [Epub ahead of print]

Tu RK, Peters ME, Gourley GR, Hong R. Esophageal. histoplasmosis in a child with immunodeficiency with hyper-IgM. *Am J Roentgenol*. 1991;157:381-2.

Wall RL, Saslaw S. Adult agammaglobulinemia. *AMA Arch Intern Med*. 1955 Jan;95(1):33-6.

Washington K, Stenzel TT, Buckley RH, Gottfried MR. Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia. *Am J Surg Pathol*. 1996 Oct;20(10):1240-52.

Webster ADB. Common variable immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2001;21(1):1-22.

Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Ochs HD. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2006 Jul;85(4):193-202.

Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, Stiehm ER, Conley ME. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Nov;82(6):373-84.

Yong PFK, Chee R, Grimbacher B. Hypogammaglobulinaemia *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008;28: 691–71.

Zullo A, Romiti A, Rinaldi V, Vecchione A, Tomao S, Aiuti F, Frati L, Luzi G. Gastric pathology in patients with common variable immunodeficiency. *Gut*. 1999; 45:77–81.

ANEXO A – Aprovação CAPPesq – HCFMUSP

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 27/01/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **1327/09**, intitulado: "**MANIFESTAÇÕES BUCAIS EM PACIENTES COM HIPOGAMAGLOBULINEMIA**" apresentado pelo Departamento de **CLÍNICA MÉDICA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Cristina Maria Kokron**

Pesquisador (a) Executante: **Karin Sá Fernandes**

CAPPesq, 28 de Janeiro de 2010

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

ANEXO B – Aprovação CEP – FOUSP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA**Comitê de Ética em Pesquisa****PARECER DE APROVAÇÃO**
FR326282
Protocolo 35/10

Com base em parecer de relator, o Comitê de Ética em Pesquisa **APROVOU** o Projeto de pesquisa **“Manifestações bucais em pacientes com hipogamaglobulinemia”**, de responsabilidade da Pesquisadora Karin Sá Fernandes, sob orientação da Profa. Dra. Marina Helena C G Magalhaes.

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados a este Comitê relatórios anuais referentes ao andamento da pesquisa e ao término cópia do trabalho em “cd”. Qualquer emenda do projeto original deve ser apresentada a este CEP para apreciação, de forma clara e sucinta, identificando a parte do a ser modificada e suas justificativas.

São Paulo, 19 de março de 2010.

Profa. Dra. Marcia Turolla Wanderley
Coordenadora do CEP-FOUSP

ANEXO C – Termo de Consentimento livre e esclarecido (grupo de estudo)

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Título: Manifestações bucais em pacientes com hipogamaglobulinemia

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME:.....

RG: SEXO : M ☐ F ☐ DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO.....BAIRRO:.....

CIDADE:.....CEP:.....TELEFONE:.....

RESPONSÁVEL LEGAL :.....

RG:..... SEXO: M ☐ F ☐ DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO.....BAIRRO:.....

CIDADE:.....CEP:.....TELEFONE:.....

1 – Desenho do estudo e objetivo(s)

Estas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária em estudo que visa avaliar as manifestações bucais em pacientes com hipogamaglobulinemia, isto é, baixos níveis de anticorpos no sangue, e compará-la com a de pacientes que não apresentem hipogamaglobulinemia. A boca é uma área rica em germes que podem causar doenças e para o controle destes germes existem diversos mecanismos imunológicos ou não, entre eles os anticorpos. Queremos avaliar se você, que tem hipogamaglobulinemia, tem alguma alteração na boca. Para esta avaliação, você deverá responder a um questionário, coletar um pouco de saliva e sua boca será avaliada pela dentista Dra Karin Sá Fernandes. Estamos pedindo que você participe deste estudo que nos ajudará a ter um maior conhecimento sobre as consequências do seu distúrbio imunológico sobre as alterações bucais. Caso seja identificada alguma alteração na sua boca, a dentista fará seu encaminhamento para o Centro de Atendimento a Pacientes Especiais da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (CAPE-FOUSP). Não existe outra forma de fazer

o diagnóstico de doenças da boca. Esta pesquisa lhe trará o benefício de saber se você tem ou não alguma doença de boca e, se ela existir, você será encaminhado para tratá-la.

2– Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros;

Será realizado um exame rotineiro simples da boca para detecção de cárie, doença periodontal e eventuais lesões bucais. O procedimento experimental consiste na coleta de 3 ml de saliva em tubos de plástico e fluido da gengiva, com auxílio de cones de papéis estéreis, para análise de microrganismos presentes em sua saliva e gengiva.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados: O procedimento rotineiro é igual àquele que é realizado pelos dentistas quando o paciente solicita avaliação de sua saúde bucal. A única diferença é que também será coletada uma amostra de saliva.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3: nenhum.

5 – Benefícios para o participante: Esta pesquisa lhe trará o benefício de saber se você tem ou não alguma doença de boca e, se ela existir, você será encaminhado para tratá-la.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: Não há.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o *Dra. Cristina Kokron e a Dra Karin Sá Fernandes* que podem ser encontrados no endereço *Av Dr Eneas de Carvalho Aguiar, 155, 5º andar bloco 4B* Telefone(s) 3069-6098. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“Manifestações bucais em pacientes com hipogamaglobulinemia”

Este termo destina-se a esclarecer ao participante sobre o projeto de pesquisa “Manifestações bucais em pacientes com hipogamaglobulinemia” a ser desenvolvido pela aluna de mestrado Karin Sá Fernandes, sob orientação da Profa Marina Helena Cury Gallottini de Magalhães.

O estudo presente visa avaliar as manifestações bucais em pacientes com hipogamaglobulinemias e compará-la com a de pacientes que não apresentem hipogamaglobulinemias.

Os pacientes, que concordarem em participar da pesquisa, responderão a um questionário sobre a história médica atual e passada, medicações em uso e dados demográficos (sexo, idade, raça). Será também realizado um exame de boca simples para detecção de cárie, doença periodontal e eventuais lesões bucais. Serão solicitados apenas aos pacientes com hipogamaglobulinemias exames de sangue rotineiros que serão realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Caso seja identificada alguma alteração na sua boca, o dentista poderá executar os procedimentos clínicos rotineiros para o diagnóstico. Esses procedimentos pode ser a remoção cirúrgica de um pequeno fragmento da lesão (sob anestesia local) para análise no laboratório. Este procedimento, quando necessário, será realizado no Centro de Atendimento a Pacientes Especiais da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (CAPE-FOUSP). Alguns pacientes podem sentir um leve desconforto passageiro após a remoção cirúrgica, mas não existem riscos envolvidos com estes procedimentos. Não existe outra forma de fazer o diagnóstico de doenças da boca. Esta pesquisa lhe trará o benefício de saber se você tem ou não alguma doença de boca e, se ela existir, você poderá ser encaminhado para tratá-la.

Assim, há benefícios diretos ao paciente, e futuros benefícios a ele e à população em geral podem advir da melhora dos serviços odontológicos a serem prestados, baseados nas suas condições e necessidades especiais. Os riscos ou desconfortos serão mínimos, já que o questionário e o exame bucal são parte dos cuidados a serem tomados com estes pacientes.

A identificação do paciente será preservada de forma que seu nome e dados pessoais não aparecerão nas publicações subseqüentes à pesquisa nem serão citados em cursos, palestras ou aulas expositivas. O paciente não receberá e não efetuará nenhum pagamento pela sua participação na pesquisa, nem para a realização dos exames laboratoriais.

Você poderá ter todas as informações que quiser sobre a pesquisa. Fica claro que o paciente terá o direito de não aceitar participar da pesquisa ou de interromper a realização de seu exame a qualquer momento sem prejuízo de qualquer benefício que esteja recebendo.

Em qualquer momento durante o andamento do estudo a pesquisadora Karin Sá Fernandes estará disponível para dúvidas ou esclarecimentos pelos telefones 9117-9084 ou 3091-7838.

O paciente receberá uma cópia deste termo de consentimento.

Eu, _____, portador do RG: _____ li e/ou ouvi a carta de informações anexa e compreendi para que serve o estudo e qual procedimento a que serei submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará meu tratamento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro por participar do estudo e que devo entrar em contato com Karin Sá Fernandes caso tenha alguma dúvida. Eu concordo, voluntariamente, em participar do estudo "Manifestações bucais em pacientes com hipogamaglobulinemia".

Assinatura do voluntário ou responsável legal

Assinatura do pesquisador

São Paulo, ____ de _____ de 2.00 ____.

ANEXO E- questionário de saúde

Prontuário: _____ Data: ____/____/____ Data visita inicial: ____/____/____

Nome: _____

Telefone: () _____ Nacionalidade: _____

Naturalidade: _____ Profissão: _____ Escolaridade: _____

Data Nascimento: ____/____/____ Idade: _____ Gênero: Masc ☐ Fem ☐Raça: Negra ☐ Branca ☐ Asiática ☐ Latina ☐ indígena ☐ outras ☐**Tabaco/Álcool/Drogas**

Tem história passada de uso de álcool () Bebe atualmente ()

Qual é a frequência do uso de álcool?

() Nunca () diariamente () semanalmente () 2-4 vezes por semana

() finais de semana () ocasionalmente

Você é fumante? Sim () Não ()

Se sim, fuma quantos cigarros por dia? Há quanto tempo?

Se não, vc já foi fumante? Sim () Não () Quantos cigarros fumava?

Por quanto tempo fumou?

Uso de drogas? () presente() passado

Medicações em uso: _____

Tipo de hipogamaglobulinemia:

Imunodeficiência comum variável ()

Síndrome do Hiper-IgM ()

Imunodeficiência combinada ()

Hipogamaglobulinemia sem causa definida ()

Agamaglobulinemia ligada ao X ()

Hipogamaglobulinemia secundária ()

Deficiência de anticorpo específico ()

Data do início dos sintomas da doença: ____/____/____

Data do diagnóstico da hipogamaglobulinemia: ____/____/____

Data do início de infusão endovenosa de gamaglobulina: ____/____/____

Apresentou infecções recorrentes após o início da infusão endovenosa da gamaglobulina? Sim ☐ Não ☐

Quais infecções: _____

O paciente apresenta alguma das doenças listadas abaixo?

hipertensão	Sim ☐	Não ☐	Não Sabe ☐
diabetes	Sim ☐	Não ☐	Não Sabe ☐
sopro cardíaco	Sim ☐	Não ☐	Não Sabe ☐
prolapso válvula mitral	Sim ☐	Não ☐	Não Sabe ☐
angina ou dor no peito	Sim ☐	Não ☐	Não Sabe ☐
infarto do miocárdio recente	Sim ☐	Não ☐	Não Sabe ☐
doença de tireóide	Sim ☐	Não ☐	Não Sabe ☐
insuficiência renal	Sim ☐	Não ☐	Não Sabe ☐
depressão	Sim ☐	Não ☐	Não Sabe ☐
alergia a medicamentos	Sim ☐	Não ☐	Não Sabe ☐
bronquiectasia	Sim ☐	Não ☐	Não Sabe ☐
gastrite	Sim ☐	Não ☐	Não Sabe ☐
refluxo gastroesofágico	Sim ☐	Não ☐	Não Sabe ☐
síndrome de Sjögren	Sim ☐	Não ☐	Não Sabe ☐
sinusite	Sim ☐	Não ☐	Não Sabe ☐

outras _____

Queixas bucais:

- Queixa principal: _____

- Tem sensação de boca seca? ()sim ()não

-Dentes amolecidos? ()sim ()não

- Percebe sangramento quando escova os dentes? ()sim ()não

- Tem dor nos dentes? ()sim ()não Localização: _____

Apresentou infecções em boca nos últimos anos? Sim ☐ Não ☐

Quais infecções: _____

Apresenta aftas com frequência? Sim ☐ Não ☐

Apresenta episódios de herpes? Sim ☐ Não ☐

Qual a última visita ao dentista? _____

Com qual frequência vai ao dentista? _____

ANEXO F- exames laboratoriais

Resultados dos exames laboratoriais

Leucócitos-

Linfócitos-

Eritrócitos-

Hemoglobina-

Hematócrito-

Plaquetas-

Contagem absoluta de neutrófilos-

IgA-

IgG-

IgM-

CD3-

CD4-

CD8-

CD19-

NK-

sorologias

ANEXO G- Exame bucal

Exame bucal: Data _____

Cárie () Gengivite () Periodontite () Xerostomia ()
 Líquen plano () Ardência bucal () candidíase () citológico ()+ () -
 outra lesão () _____

Cariados:

Perdidos:

Obturados:

Número de elementos dentais presentes: _____

Índice CPO-D ou ceo _____

PSR

ICP

Malformações dentárias: Sim ☐ Não ☐ Erosão dental: Sim ☐ Não ☐

Localização: _____

Período de erupção e esfoliação de dentes atrasada? Sim ☐ Não ☐