

Hiperplasia gengival medicamentosa associada ao uso de inibidores da calcineurina: revisão de literatura

Drug induced gingival hyperplasia associated with the use of calcineurin inhibitors: review of the literature

Roberto Brasil Lima¹

Resumo

A utilização de Inibidores da Calcineurina permitiu grande avanço no desenvolvimento técnico da transplantação, aumentando significativamente a sobrevivência de receptores de órgãos e tecidos. No entanto, estes medicamentos geram uma série de efeitos colaterais, entre estas manifestações orais, das quais a hiperplasia gengival medicamentosa é a mais comum e importante. O objetivo deste artigo foi realizar uma ampla revisão bibliográfica sobre a hiperplasia gengival mediada por inibidores da calcineurina, de patogenia multifatorial, e que causam transtornos estéticos, mastigatórios, infecciosos, inflamatórios e sociais para o receptor de transplante de órgãos sólidos. Manifestações orais, como a hiperplasia gengival medicamentosa, são comuns em receptores de transplantes, e podem gerar uma série de complicações sistêmicas. O acompanhamento odontológico antes e após transplantes é importante para diminuir problemas de origem bucal que apresentem risco na manutenção da saúde destes pacientes.

Descritores: Hiperplasia gengival, Transplantes, Manifestações bucais, Ciclosporina, Calcineurina/antagonistas & inibidores, Tacrolimo

Abstract

The use of Calcineurin inhibitors enabled great progress in the technical development of transplantation, significantly increasing the survival of recipients of solid organs and tissues. However, these drugs produce a number of side effects, like oral manifestations, and gingival hyperplasia induced by drugs is the most common and important of these. This article aimed at achieving a comprehensive

literature review on the gingival hyperplasia mediated by calcineurin inhibitors, with a multifactorial pathogenesis, and that cause aesthetics, masticatory, infectious, inflammatory and social disorders to the recipients of solid organs. Oral manifestations such as gingival hyperplasia drug are common in recipients of transplants, and may generate a number of systemic complications. Dental assistance before and after transplantation is important to reduce problems of oral origin that present risks in maintaining the health of these patients.

Key words: Gingival hyperplasia, Transplants, Oral manifestations, Cyclosporine, Calcineurin/antagonists & inhibitors, Tacrolimus

Introdução

A Hiperplasia Gengival Medicamentosa (HGM) é a manifestação oral mais comum em receptores de transplantes que utilizam inibidores da calcineurina como imunossuppressores, e produz efeitos adversos na reabilitação pós-transplante. No paciente susceptível, o crescimento gengival pode se iniciar no primeiro semestre após o transplante, e atinge extensões variáveis, desde pequenas alterações em papilas gengivais até a cobertura total da coroa dental. Conseqüentemente, podem ocorrer interferências na oclusão dos dentes, mastigação e fala, o que induz a deficiência nutricional e, em crianças, alteração da cronologia de erupção dos dentes¹. O crescimento gengival dificulta a higienização nas regiões bucais acometidas, tendo como resultado problemas infecciosos, hemorrágicos e estéticos para o paciente, formando focos que poderão gerar bacteremia e sepse².

A ocorrência da HGM está relacionada ao uso de inibidores da calcineurina, especialmente da CsA, e pode ser agravada pela associação destes com bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), como dihidropiridinas, usadas para controle da hipertensão arterial e redução da nefrotoxicidade causada pelo imunossupressor^{3,4}. A prevalência da HGM varia muito de estudo para estudo. Alguns autores relatam que cerca de 30% de pacientes que usam exclusivamente CsA, e

1. Cirurgião Dentista do Hospital Geral de Guarulhos da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Trabalho realizado: Hospital Geral de Guarulhos da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Endereço para correspondência: Roberto Brasil Lima. Rua Aureliano Coutinho, 278, cj 21, V. Buarque, CEP 01224-020 – São Paulo – SP – Brasil / E-mail: robrali@gmail.com

cerca de 20% que utilizam somente BCC apresentam alterações gengivais^{5,6,7}. Quando associadas, porém, o percentual se eleva para mais de 40% de pacientes acometidos por HGM^{8,9}. Apesar da associação destes medicamentos aumentar a prevalência de HGM, segundo esses autores, esta patologia não ocorre em todos os usuários desta terapêutica. O TAC também pode estar relacionado à HGM, mas com prevalência e severidade menores, e especialmente quando associado com BCC¹⁰⁻¹².

Histologia

Histologicamente, a HGM caracteriza-se por apresentar epitélio pavimentoso estratificado paraqueratinizado, com projeções digitiformes em direção à lâmina própria, acúmulo de matriz extracelular com aumento da deposição de colágeno no tecido conjuntivo, proteoglicanas e glicosaminoglicanas, bem como a presença de infiltrado inflamatório mononuclear, e inibição da degradação do colágeno excedente¹³⁻¹⁶. Gagliano et al¹⁷, no entanto, mostram que o TAC não induz o depósito de colágeno tipo I como a CsA na matriz extracelular.

Patogenia

A patogenia da HGM ainda não está totalmente esclarecida. Vários fatores foram avaliados quanto à influência ou não na gravidade e prevalência da HGM, tais como idade, sexo, tipo de doador, duração da terapia, dose da medicação e presença de infecções periodontais^{5,18}. Enquanto alguns trabalhos relacionam sexo e HGM, outros relatos não encontraram esta relação^{6,10,19-22}. O fator doador não apresenta, na literatura, muita importância na prevalência de HGM^{23,24}. Quanto à idade, estudos relatam que pacientes jovens medicados com CsA e BCC apresentam maior ocorrência de HGM²⁵⁻²⁷. Estes dados, no entanto, permanecem controversos e inconclusivos, pois outros autores não encontram relação entre idade e a ocorrência e gravidade da HGM^{6,28,29}.

Vários estudos investigaram mecanismos celulares e moleculares que podem influenciar no desenvolvimento desta patologia. Alguns demonstram a inibição de enzimas lisossômicas da família das metaloproteínas (MP) pela CsA, em especial a MP1, responsáveis pela degradação da matriz extracelular³⁰⁻³³. Gagliano et al¹⁷, por outro lado, sugerem que o TAC aumentaria a expressão do gene da MP1, mas não alteraria os seus níveis em relação ao epitélio normal, e ainda aumentaria os níveis de RNA mensageiro da MP2. Estes autores colocam então as MPs como essenciais no mecanismo da HGM, e especulam que o mecanismo ativado pelo TAC difere do causado pela CsA com relação à

HGM. Yamada et al³⁴ encontraram, em estudo *in vitro*, supressão da MP1 e da enzima Inibidora Tecidual da Metalo-proteinase 1, reguladora da ação da MP1, bem como da protease catépsina L, mas não da protease catépsina B, também envolvidas na degradação do colágeno. Yamaguchi et al³⁵, no entanto, encontraram a atividade das catépsinas A e B inibidas em estudo de longa exposição de cultura de fibroblastos a CsA. Visto que a degradação do colágeno está diminuída na HGM, alguns pesquisadores avaliaram a expressão de integrinas, receptores de colágeno na superfície de fibroblastos gengivais, e puderam observar forte perda na expressão das integrinas $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 5$, caracterizando assim uma menor atividade colagenolítica^{36,37}.

Outras pesquisas avaliaram se os mecanismos inflamatórios envolvidos em doenças periodontais, em resposta à placa bacteriana dental, contribuiriam ou seriam conseqüências de HGM. Os estudos sugerem que o acúmulo de placa bacteriana e a conseqüente gengivite aumentariam a gravidade da HGM^{5,10,38,39}. Em termos celulares, demonstrou-se que os inibidores da calcineurina promoveriam a proliferação de células B e estimulariam o infiltrado das células plasmáticas na HGM⁴⁰. Estas células, por sua vez, são responsáveis pela secreção de várias citocinas pró-inflamatórias, responsáveis por regular a renovação dos tecidos periodontais em pacientes portadores de HGM. A interleucina (IL) 1 β , importante na indução da degradação dos tecidos conectivos com o aumento da expressão de MPs, apresenta diminuição de sua concentração no tecido gengival hiperplasiado, ao passo que a IL 6, antagonista da IL 1 β , apresenta concentrações mais elevadas⁴¹⁻⁴³. No entanto, Atila, Kütükçüler⁴⁴ não encontraram alterações nas concentrações destas citocinas no fluido crevicular. Outras citocinas, como o Fator Transformador de Crescimento β 1, importante citocina pró-inflamatória responsável por inibir ou estimular proliferação tecidual, o Fator de Crescimento de Fibroblastos e o Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas, importantes mitógenos de fibroblastos e queratinócitos, também apresentam secreções aumentadas relacionadas com a ocorrência de HGM⁴⁵⁻⁴⁷. Mohamed et al^{48,49} e Gagliano et al¹⁷, entretanto, relatam que o aumento da expressão do Fator Transformador de Crescimento β 1 é muito maior em pacientes tratados com CsA do que naqueles que receberam TAC, sugerindo assim um papel irrelevante do TAC nos eventos moleculares dos fibroblastos gengivais.

Varga et al⁵⁰ sugerem uma susceptibilidade a HGM pós-transplante pelos fibroblastos gengivais de indivíduos que apresentavam alterações gengivais inflamatórias antes do transplante. Outros autores demonstraram a diminuição na inflamação da atividade imunológica dos linfócitos B e "natu-

ral killers" causada pela CsA^{51,52}, mas Cebeci et al²⁸ sugerem que a homeostase no tecido gengival seria mantida pela compensação com o aumento de outras classes de linfócitos na inflamação do tecido gengival. Spolidorio et al⁵³, avaliando a presença de citocinas inflamatórias na saliva de ratos que receberam doses subcutâneas de inibidores da calcineurina, sugerem que a CsA, mas não o TAC, induz a HGM por promoverem maiores concentrações salivares de fator de crescimento tumoral β , interleucina 6 e fator de crescimento epidérmico.

Alguns autores sugerem que o tempo de utilização da CsA promove uma ação deletéria sobre os tecidos periodontais, apesar de reduzir a atividade imunológica no periodonto. Em estudo experimental com indução de periodontite em ratos, Nassar et al⁵⁴ sugerem que a terapia com CsA diminuiria a perda óssea decorrente da infecção bacteriana, devido à supressão do sistema imune e, conseqüentemente, minimização da resposta inflamatória inicial. Estes autores, no entanto, notaram um desequilíbrio na homeostase do osso alveolar, com aumento do volume de osteoclastos e leve osteopenia. Spolidorio et al⁵³, em outro estudo experimental, avaliaram os efeitos em longo prazo do tratamento com CsA no periodonto de ratos, e observaram efeito deletério da ação da imunossupressão sobre o tecido ósseo, descrevendo assim outro possível efeito colateral bucal da CsA.

Estudos *in vitro* e *in vivo* foram realizados buscando-se compreender o papel de proteoglicanas e glicosaminoglicanas na HGM. Zebrowski et al⁵⁵ constataram, em estudo *in vitro* com fibroblastos expostos a CsA e BCC, o aumento da metabolização de ³H-glucosamina e conseqüente aumento na deposição de glicosaminoglicanas na matriz extracelular, comparados a culturas de fibroblastos não expostos a estes medicamentos. Saito et al⁵⁶ observaram aumento da marcação de receptores de heparan sulfato glicosaminoglicana na lâmina própria em biopsias de gengivas hiperplasiadas. Avaliando a expressão de RNA mensageiro de proteoglicanas, Gnoatto et al⁵⁷ concluíram que a HGM está associada a uma maior expressão de Perlecan do que de outras proteoglicanas. Martins et al⁵⁸ avaliaram a distribuição de glicosaminoglicanas por peso molecular, em HGM induzida por CsA, BCC ou fenitoína, e concluíram que há aumento de deposição mas não do padrão de glicosaminoglicanas em relação ao tecido gengival saudável.

Avaliou-se se o desenvolvimento da HGM estava relacionado à microflora bucal. Os resultados mostraram que, apesar de poder aumentar a gravidade da HGM, o acúmulo de placa bacteriana não seria responsável por induzir aparecimento da lesão^{14,16}. Niimi et al⁵⁹ e Oda et al⁴ observaram elevada concentração de CSA na placa bacteriana, sugerindo uma interferência

direta na resposta inflamatória e imunológica local, e aumento da atividade fibroblástica, exacerbando assim a HGM. Alguns autores não encontraram alterações quanto aos tipos de bactérias que colonizam a região do sulco gengival, comparando-se grupos de indivíduos com e sem HGM^{60,61}. Vieira et al⁹ encontraram baixa frequência de patógenos anaeróbicos na placa bacteriana de receptores de transplante renal. Romito et al^{62,63}, avaliando a microbiota subgengival e salivar de pacientes que utilizavam CsA, encontraram ausência de bacilos entéricos gram-negativos e colonização por *Micromonas micros* associadas à HGM. Por outro lado, Leung et al⁶⁴ encontraram maior predominância de bacilos gram-negativos e espiroquetas em portadores de periodontites crônicas com HGM.

Outros autores sugerem a atividade de outros microorganismos como causadores de HGM. Bustos et al⁶⁵ constataram infecção da mucosa oral por Papiloma Vírus Humano, o que segundo os autores causaria aumento da atividade proliferativa da CsA na gengiva. Wirnsberger et al⁶⁶ encontraram relação entre infecção por *Chlamydia pneumoniae*, inflamação gengival e HGM em receptores de transplantes que usavam CsA. Kaur et al⁶⁷ relatam um caso de HGM induzida por Citomegalovírus em paciente imunossuprimido, apesar de Hosey et al⁶⁸ não encontrarem relação entre infecção por este vírus e a HGM. Oda et al⁴ e Rolland et al⁶⁹ relatam crescimento em tecidos gengivais compatíveis com Doenças Linfoproliferativas Pós-Transplante, manifestação associada ao Epstein-Barr vírus, mimetizando características clínicas de HGM. Diferentemente das características histológicas da HGM, contudo, os tecidos gengivais apresentam grande infiltrado de células linfóides atípicas, com intensa atividade mitótica.

Alguns autores sugerem heterogeneidade de respostas de fibroblastos e queratinócitos à ação da CsA e BCC. Relatos sugerem aumento na proliferação destas células^{70,71}, enquanto outros sugerem que não ocorre alteração no número de células⁷², o que gera discussão se de fato esta patologia representa verdadeiramente uma hiperplasia ou se é uma hipertrofia ou crescimento gengival. Das, Olsen⁴⁷ encontraram maior expressão de fator de crescimento de queratinócitos em biópsias de gengivas hiperplasiadas por nifedipina, enquanto Buduneli et al⁷³ relataram maior expressão de receptores de fator de crescimento epidérmico na superfície destas células de gengivas com HGM causada por CsA, o que eventualmente seria responsável por maior produção de colágeno nestes indivíduos.

Autores sugerem uma relação direta entre maior ocorrência e gravidade da HGM e a associação de antagonistas de cálcio com a CsA^{7,22,74}. Estudos experimentais com culturas de fibroblastos sugerem que em pacientes que utilizam BCC, especialmente a

Nifedipina, associados à CsA, e a ocorrência de polimorfismos no gene do Fator Transformador de Crescimento β aumentam a síntese desta citocina^{56,75}, o que favorece o incremento da produção de colágeno tipo IV pelos fibroblastos gengivais^{46,76}. Saito et al⁷⁷ também encontraram aumento na expressão de oncoproteínas c-Myc e bcl-2 em biópsias de gengivas hipertrofiadas por nifedipina e fenitoína, o que seria responsável por proliferação celular, aumento de atividade mitótica, paraqueratinização e acantose do epitélio gengival afetado. Miranda et al⁷⁸ relatam a ocorrência de HGM em pacientes que utilizavam outros tipos de BCC, como 31% em pacientes tratados com diltiazem, e 21% em usuários de verapamil.

A predisposição genética para HGM também foi avaliada, e alguns autores relacionam a gravidade da HGM com a expressão de alguns antígenos do Complexo de Histocompatibilidade Maior, ou Antígenos Leucocitários Humanos (HLA, do inglês "Human Leukocitary Antigens"), sendo uns antígenos fatores predisponentes e outros fatores de proteção^{10,19,79}. Avaliando susceptibilidade para a HGM entre doadores e receptores, Thomas et al⁸⁰ sugerem que a incompatibilidade dos HLA entre eles pode ser um fator predisponente para HGM.

Alterações na farmacocinética do imunossupressor, dose, duração da terapia medicamentosa, níveis sanguíneos e salivares destas medicações também foram avaliados como fatores relacionados à incidência de HGM, mas os resultados são controversos^{14,20,25,81,82}. Esta variabilidade de resultados pode ocorrer devido à diversidade de métodos utilizados e fatores envolvidos na realização de cada estudo⁸³.

A relação entre inflamação gengival e HGM é relatada na literatura, mas não está definido se é causa ou consequência^{21,25,83}. Acúmulo de placa bacteriana associada a outros fatores irritantes locais, como restaurações mal adaptadas, coroas protéticas, próteses removíveis e aparelhos de correção ortodôntica agravam o quadro de inflamação gengival e a gravidade da HGM^{8,38}. A dificuldade de manter níveis adequados de higiene oral, especialmente em pacientes jovens, acarreta maior grau de inflamação gengival em pacientes com HGM^{12,18}. A observação de um programa rigoroso de higiene oral e acompanhamento periódico de receptores de transplantes que utilizam inibidores da calcineurina pode diminuir o grau de inflamação gengival, reduzir a gravidade e a necessidade de tratamento radical para a HGM^{18,84}.

Apesar de alguns autores recomendarem a substituição de CsA por TAC para reduzir a incidência e gravidade das lesões gengivais^{85,86}, esta conduta nem sempre é eficaz, pois a HGM provocada pela CsA pode persistir após a troca de imunossupressores⁸⁷. Alguns autores sugerem que o acompanhamento de

pacientes com HGM associada ao uso de CsA por tempo prolongado pode mostrar redução na gravidade do crescimento gengival, sem haver necessidade da alteração da medicação imunossupressora⁸⁸.

Conclusões

Muitos são os fatores que podem interferir na etiopatogenia da HGM associada à utilização de inibidores da Calcineurina. Considerando a condição de imunossupressão a que são submetidos os receptores de órgãos sólidos, e a formação de focos infecciosos relacionados ao desenvolvimento da HGM, o acompanhamento odontológico antes e após transplantes torna-se importante para diminuir problemas de origem bucal que possam comprometer a saúde destes pacientes.

Referências Bibliográficas

1. Kilpatrick NM, Weintraub RG, Lucas JO, Shipp A, Byrt T, Wilkinson JL. Gingival overgrowth in pediatric heart and heart-lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1997; 16:1231-7.
2. Seymour RA, Smith DG, Rogers SR. The comparative effects of azathioprine and cyclosporin on some gingival health parameters of renal transplant patients. A longitudinal study. *J Clin Periodontol*. 1987; 14:610-3.
3. Feehally J, Walls J, Mistry N, Horsburgh T, Taylor J, Veitch PS, et al. Does nifedipine ameliorate cyclosporin-A nephrotoxicity? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987; 295:310.
4. Oda D, Persson GR, Haigh WG, Sabath DE, Penn I, Aziz S. Oral presentation of posttransplantation lymphoproliferative disorders. An unusual manifestation. *Transplantation*. 1996; 61:435-40.
5. McGaw T, Lam S, Coates J. Cyclosporin-induced gingival overgrowth: correlation with dental plaque scores, gingivitis scores and cyclosporin levels in serum and saliva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987; 64:293-7.
6. Pernu HE, Pernu LMH, Huttunen KRH, Nieminen PA, Knuutila MLE. Gingival overgrowth among renal transplant recipients related to immunosuppressive medication and possible local background factors. *J Periodontol*. 1992; 63:548-53.
7. Barclay S, Thomason JM, Idle JR, Seymour RA. The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*. 1992; 19:311-4.
8. Thomason JM, Seymour RA, Rice N. The prevalence and severity of cyclosporin and nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Periodontol*. 1993; 20:37-40.
9. Vieira ML SO, Martins Jr W, Grisi MFM, Novaes Jr AB, Souza SLS, Salvador SL. Clinical and microbiological analysis of periodontally diseased sites after renal transplant. *Spec Care Dentist*. 2002; 22:115-20.
10. Lima RB, Benini V, Sens YAS. Gingival overgrowth in renal transplant recipients: a study concerning prevalence, severity, periodontal and predisposing factors. *Transplant Proc*. 2008; 40:1425-8.
11. Busque S, Demers P, Saint-Louis G, Boily JG, Tousignant J, Lemieux F, et al. Conversion from Neoral (cyclosporine) to tacrolimus of kidney transplant recipients for gingival hyperplasia or hypertrichosis. *Transplant Proc*. 1998; 30:1247-8.
12. Wondimu B, Nemeth A, Modeer T. Oral health in liver transplant children administered cyclosporin A or tacrolimus. *Int J Paediatr Dent*. 2001; 11:424-9.
13. Yamalik N, Delilbasil L, Gülay H, Caglayan F, Haberal M,

- Caglayan G. The histological investigation of gingival from patients with chronic renal failure, renal transplants and periodontitis: a light and electron microscopic study. *J Periodontol.* 1991; 62:737-44.
14. Seymour RA, Jacobs DJ. Cyclosporin and the gingival tissues. *J Clin Periodontol.* 1992; 19:1-11.
15. Figueiredo CRLV, Nhoncarse RE, Pinto Jr DS, Souza SOM. Estudo das fibras oxaláticas em hiperplasias gengivais induzidas por drogas. *Rev Pos Grad FOU SP.* 1994; 1:24-7.
16. Volpe A, Domingues MG, Queiróz LM, Araújo NS. Hiperplasia gengival induzida pela ciclosporina: estudo clínico e histopatológico. *Rev Pós Grad FOU SP.* 1997; 4: 133-40.
17. Gagliano M, Moscheni C, Dellavia C, Stabellini G, Ferrario VF, Gioia M. Immunosuppression and gingival overgrowth: gene and protein expression profiles of collagen turnover in FK 506-treated human gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol.* 2005; 32: 167-73.
18. Seymour RA, Smith DG. The effect of a plaque control program on the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival changes. *J Clin Periodontol.* 1991; 18: 107-10.
19. Pernu HE, Knuuttila MLE, Huttunen KRH, Tiilikainen ASK. Drug-induced gingival overgrowth and II major histocompatibility antigens. *Transplantation.* 1994; 57:1811-3.
20. King GN, Fullinaw R, Higgins TJ, Walker RG, Francis DM, Wiesenfeld D. Gingival hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporine-A and calcium antagonists. *J Clin Periodontol.* 1993; 20: 286-93.
21. Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth (review). *J Clin Periodontol.* 1996; 23:165-75.
22. Ellis JS, Seymour RA, Steele J, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community based study. *J Periodontol.* 1999; 70:63-7.
23. Thomason JM, Seymour RA, Ellis JS, Kelly PJ, Parry G, Dark J, et al. Determinants of gingival overgrowth severity in organ transplant patients. *J Clin Periodontol.* 1996; 23:628-34.
24. Türkmen A, Gülsün AK, Furuncuoğlu Y, Akar U, Seyhun Y, Türk S, et al. Relationship between gingival hyperplasia and class II histocompatibility antigens in renal transplant recipients. *Nephron.* 2000; 84: 29-31.
25. Hefti A, Eshenaur A, Hassell Tm, Stone C. Gingival overgrowth in cyclosporine A treated multiple sclerosis patients. *J Periodontol.* 1994, 65:744-9.
26. Karpinia KA, Matt M, Fennell RS III, Hefti AF. Factors affecting cyclosporine-induced gingival overgrowth in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Dent.* 1996; 18:450-5.
27. Thomason JM, Ellis JS, Kelly PJ, Seymour RA. Nifedipine pharmacological variables as risk factors for gingival overgrowth in organ-transplant patients. *Clin Oral Invest.* 1997; 1:35-9.
28. Cebeci I, Kantarci A, Gürel N, Adin S, Tuncer Ö, Çarın M, et al. Analysis of peripheral blood leukocytes in patients with cyclosporin-A induced gingival overgrowth. *J Periodontol.* 1998; 69:1435-9.
29. Spolidorio LC, Spolidorio DM, Benatti C, Sampaio JE, Almeida OP. Combined effects of cyclosporin and nifedipine on gingival overgrowth in rats is not age dependent. *J Periodontol Res.* 2003; 38:375-9.
30. Thomason JM, Sloan P, Seymour RA. Immunolocalization of collagenase (MMP-1) and stromelysin (MMP-3) in the gingival tissues of organ transplant patients medicated with cyclosporin. *J Clin Periodontol.* 1998; 25:554-60.
31. Tüter G, Serdar MA, Yalim M, Gurham IS, Balos K. Evaluation of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in gingival fibroblasts of cyclosporin A- treated patients. *J Periodontol.* 2002; 73:1273-8.
32. Yoshida T, Nagata J, Yamane A. Growth factors and proliferation of cultured rat gingival cells in response to cyclosporin A. *J Periodontol Res.* 2004; 40:11-9.
33. Spolidorio LC, Spolidorio DM, Holzhausen M. Effects of long-term cyclosporin therapy on the periodontium of rats. *J Periodontol Res.* 2004; 39:257-62.
34. Yamada H, Nishimura F, Naruishi K, Chou H-H, Takashiba S, Albright GM, et al. Phenytoin and Cyclosporin A suppress the expression of MMP 1, TIMP 1 and Cathepsin L, but not Cathepsin B in cultured gingival fibroblasts. *J Periodontol.* 2000; 71:955-60.
35. Yamaguchi M, Naruishi K, Yamada-Naruishi H, Omori K, Nishimura F, Takashiba S. Long-term cyclosporin A exposure suppresses cathepsin-B and -L activity in gingival fibroblasts. *J Periodontol Res.* 2004; 39:320-6.
36. Kataoka M, Seto H, Wada C, Kido J, Nagata T. Decreased expression of $\alpha 2$ integrin in fibroblasts isolated from cyclosporin A-induced gingival overgrowth in rats. *J Periodontol Res.* 2003; 38:533-7.
37. Bolcato-Bellemin A-L, Elkaim R, Tenenbaum H. Expression of RNAs encoding for α and β integrin subunits in periodontitis and in cyclosporin A gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 2003; 30:937-47.
38. Daley TD, Wysocki GP, Day C. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986; 62:417-21.
39. Bullon P, Machuca G, Martinez-Sahuquillo A, Rios JV, Rojas J, Lacalle JR. Clinical assessment of gingival hyperplasia in patients treated with nifedipine. *J Clin Periodontol.* 1994; 21:256-9.
40. Pernu HE, Knuuttila MLE. Macrophages and lymphocyte subpopulations in nifedipine and cyclosporin A-associated human gingival overgrowth. *J Periodontol.* 2001; 72:160-6.
41. Willianson MS, Miller EK, Plemons J, Rees T, Iacopino AM. Cyclosporin-A upregulates interleukin-6 gene expression in human gingiva: possible mechanism for gingival overgrowth. *J Periodontol.* 1994; 65:895-903.
42. Morton RS, Dongari-Bagtzoglou AI. Regulation of gingival fibroblast interleukin-6 secretion by Cyclosporine A. *J Periodontol.* 1999; 70:1464-71.
43. Myrillas TT, Linden GJ, Marley JJ, Irwin CR. Cyclosporin A regulates interleukin-1 β and interleukin-6 expression in gingival: implications for gingival overgrowth. *J Periodontol.* 1999; 70:294-300.
44. Atilla G, Kütükçüler N. Crevicular fluid interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α and interleukin-6 levels in renal transplant patients receiving Cyclosporine A. *J Periodontol.* 1998; 69:784-90.
45. Iacopino AM, Doxey D, Cutler CW, Nares S, Stoeber K, Fojt J, et al. Phenytoin and cyclosporine A specifically regulate macrophage phenotype and expression of platelet-derived growth factor and interleukin-1 in vitro and in vivo: possible molecular mechanism of drug-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol.* 1997; 68:73-83.
46. James JA, Irwin CR, Linden GJ. Gingival fibroblast response to cyclosporin A and transforming growth factor $\beta 1$. *J Periodontol Res.* 1998; 33:40-8.
47. Das SJ, Olsen I. Keratinocyte growth factor is upregulated by the hyperplasia-inducing drug nifedipine. *Cytokine.* 2000; 12: 1566-9.
48. Mohamed MA, Burt AD, Robertson H, Kirby JA, Talbot D. TGF-beta expression in protocol transplant liver biopsies: a comparative study between cyclosporine-A (CyA) and tacrolimus (FK 506) immunosuppression. *Transp Proc.* 2001; 33: 1378-80.
49. Mohamed MA, Robertson H, Booth TA, Balupuri S, Kirby JA, Talbot D. TGF-beta expression in renal transplant biopsies: a comparative study between cyclosporine-A and tacrolimus. *Transplantation.* 2000; 69:1002-5.
50. Varga E, Lennon MA, Mair LH. Pre-transplant gingival hyperplasia predicts severe cyclosporin-induced gingival overgrowth in renal transplant patients. *J Clin Periodontol.* 1998; 25: 225-30.
51. Bulut S, Alaaddinoglu EE, Bilezikçi B, Demirhan B, Moray G. Immunohistochemical analysis of lymphocyte subpopulations

- in cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *J Periodontol.* 2002; 73: 892-9.
52. Cacalano NA, Chen B-X, Cleveland WL, Erlanger BF. Evidence for a functional receptor for cyclosporin A on the surface of lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci.* 1992; 89:4353-7.
53. Spolidorio LC, Holzhausen M, Spolidorio DM, Nassar CA, Nassar PO, Muscara MN. Cyclosporin but not tacrolimus significantly increases salivary cytokine contents in rats. *J Periodontol.* 2005; 76:1520-5.
54. Nassar CA, Nassar PO, Abi Rached RSG, Holzhausen M, Marcantonio E Jr, Spolidorio LC. Effect of cyclosporin A on alveolar bone homeostasis in a rat periodontitis model. *J Periodont Res.* 39:143-8.
55. Zebrowski EJ, Pylypas SP, Odium O, Johnson RB. Comparative metabolism of ³H-glucosamine by fibroblast populations exposed to cyclosporine. *J Periodontol.* 1994; 65:565-7.
56. Saito K, Mori S, Iwakura M, Sakamoto S. Immunohistochemical localization of transforming growth factor β , basic fibroblast growth factor and heparan sulphate glycosaminoglycan in gingival hyperplasia induced by nifedipine and phenytoin. *J Periodont Res.* 1996; 31:545-55.
57. Gnoatto N, Lotufo RFM, Toffoletto O, Marquezini MV. Gene expression of extracellular matrix proteoglycans in human cyclosporin-induced gingival overgrowth. *J Periodontol.* 74:1747-53.
58. Martins RCL, Werneck CC, Rocha LAG, Feres-Filho EJ, Silva LC. Molecular size distribution analysis of human gingival glycosaminoglycans in cyclosporin- and nifedipine-induced overgrowths. *J Periodontol Res.* 2003; 38:182-9.
59. Niimi A, Tohnai I, Kaneda T, Takeuchi M, Nagura H. Immunohistochemical analysis of effects of cyclosporin A on gingival epithelium. *J Oral Pathol Med.* 1990; 19:397-403.
60. Takada K, Sugiyama H, Umezawa K, Mega J, Hirasawa M. The subgingival microflora in phenytoin-induced gingival overgrowth. *J Periodontol Res.* 2003; 38:477-81.
61. Al-Nowaiser A, Lucas VS, Wilson M, Roberts GJ, Trompeter RS. Oral health and caries related microflora in children during the first three months following renal transplantation. *Int J Paediatr Dent.* 2004; 14:118-26.
62. Romito GA, Lotufo RF, Saraiva L, Pustiglioni AN, Pustiglioni FE, Stolf NA. Superinfecting microorganisms in patients under treatment with cyclosporin-A and its correlation to gingival overgrowth. *Pesq Odontol Bras.* 2003; 17:35-40.
63. Romito GA, Pustiglioni FE, Saraiva L, Pustiglioni AN, Lotufo RFM, Stolf NAG. Relationship of subgingival and salivary microbiota to gingival overgrowth in heart transplant patients following Cyclosporin A therapy. *J Periodontol.* 2004; 75:918-24.
64. Leung WK, Yau JY, Jin LJ, Chan AW, Chu FC, Tsang CS, et al. Subgingival microbiota of renal transplant recipients. *Oral Biol Immunol.* 2003; 18:37-44.
65. Bustos DA, Grenón MS, Benitez M, Boccardo G, Pavan JV, Geldelman H. Human papillomavirus infection in cyclosporin-induced gingival overgrowth in renal allograft recipients. *J Periodontol.* 2001; 72:741-4.
66. Wirsberger GH, Pfragner R, Holzer H, Horina JH. Association between persistent Chlamydia pneumoniae infection and post-transplant gingival hyperplasia. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10:769.
67. Kaur J, Singh P, Levine D. Citomegalovirus-induced gingival hyperplasia. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: e44-6.
68. Hosey MT, Davison SM, Gordon G, Shaw L, Kelly DA. Cytomegalovirus and cyclosporin-induced gingival overgrowth in children with liver grafts. *Int J Paediatr Dent.* 2002; 12: 236-43.
69. Rolland SL, Seymour RA, Wilkins BS, Parry G, Thomason JM. Post-transplant lymphoproliferative disorders presenting as gingival overgrowth in patients immunosuppressed with cyclosporin. A report of two cases. *J Clin Periodontol.* 2004; 31: 581-5.
70. Zebrowski EJ, Ramamurthy-Singer DL, Brunka JR. Collagenase activity of cyclosporin, nifedipine and phenytoin treated cells. *J Dental Res.* 1988; 67: 331-5.
71. Bartold PM. Regulation of human gingival fibroblast growth and synthetic activity by cyclosporin-A in vitro. *J Periodontol Res.* 1989; 24:314-21.
72. Hassell T, Thompson S, Burks J. Functional phenotype of fibroblasts from normal and dihydropyridine-elarged human gingival. *J Dent Res.* 1991; 70:470-4.
73. Buduneli N, Sağol Ö, Atilla G, Duman S, Holmstrup P. Immunohistochemical analysis of epidermal growth factor receptor in cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *Acta Odont Scand.* 2001; 59:367-71.
74. Margiotta V, Pizzo I, Pizzo G, Barbaro A. Cyclosporin and nifedipine- induced gingival overgrowth in renal transplant patients: correlations with periodontal and pharmacological parameters, and HLA antigens. *J Oral Pathol Med.* 1996; 25:128-34.
75. Linden GJ, Haworth SE, Maxwell AP, Poulton KV, Dyer PA, Middleton D, et al. The influence of Transforming Growth Factor β 1 gene polymorphisms on the severity of gingival overgrowth associated with concomitant use of cyclosporin-A and a calcium channel blockers. *J Periodontol.* 2001; 72:808-14.
76. Nishikawa S, Tada H, Hamasaki A, Kasahara S, Kido J, Nagata T, et al. Nifedipine- induced gingival hyperplasia: a clinical and in vitro study. *J Periodontol.* 1991; 62:30-5.
77. Saito K, Mori S, Tanda N, Sakamoto S. Immunolocalization of c-Myc and bcl-2 proto-oncogene products in gingival hyperplasia induced by nifedipine and phenytoin. *J Periodontol.* 2000; 71:44-9.
78. Miranda J, Brunet L, Roset P, Berini L, Farré M, Mendieta C. Prevalence and risk of gingival overgrowth in patients treated with diltiazem or verapamil. *J Clin Periodontol.* 2005; 32:294-8.
79. Cebeci I, Kantarci A, Firatli E, Aygün S, Tanyeri H, Aydin AE, et al. Evaluation of the frequency of HLA determinants in patients with gingival overgrowth induced by cyclosporin-A. *J Clin Periodontol.* 1996; 23:737-42.
80. Thomas DW, Newcombe RG, Osborne GR. Risk factors in the development of cyclosporine-induced gingival overgrowth. *Transplantation.* 2000; 69:522-6.
81. Wondimu B, Sandberg J, Modeer T. Gingival overgrowth in renal transplant patients administered cyclosporin A in mixture or in capsule form. A longitudinal study. *Clin Transplant.* 1996; 10:71-6.
82. David-Neto E, Lemos FBC, Furusawa EA, Schwartzman BS, Cavalcante JS, Yagyu EM, et al. **Impact of cyclosporin A pharmacokinetics on the presence of side effects in pediatric renal transplantation.** *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11:343-49.
83. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 2000; 27:217-23.
84. Aimetti M, Romano F, Debernardi C. Effectiveness of periodontal therapy on the severity of cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 2005; 32:846-50.
85. Kohnle M, Lütke P, Zimmermann U, Philipp TH, Heemann U. Conversion from cyclosporine to tacrolimus in renal transplant recipients with gum hyperplasia. *Transplant Proc.* 1999; 31(suppl. 7A):44S-45S.
86. Margreiter R, Pohanka E, Sparacino V, Sperschneider H, Kundendorfer U, Huber W, et al. Open prospective multicenter study of conversion to tacrolimus therapy in renal transplant patients experiencing cyclosporin-related side-effects. *Transpl Int.* 2005; 18:816-23.
87. Ellis JS, Seymour RA, Taylor JJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth in transplant patients immunosuppressed with tacrolimus. *J Clin Periodontol.* 2004; 31:126-31.
88. Montebugnoli L, Servidio D, Bernardi F. The role of time in reducing gingival overgrowth in heart-transplanted patients following cyclosporin therapy. *J Clin Periodontol.* 2000; 27: 611-4.

Trabalho recebido: 15/01/2009

Trabalho aprovado: 18/06/2009