

HIPERTROFIA GENGIVAL EM TRANSPLANTADOS RENAI

PAULO ROBERTO TORREZAN, JOSIAS DE ANDRADE SOBRINHO, ODILON VICTOR PORTO DENARDIN, ABRÃO RAPOPORT*

Trabalho realizado no Hospital Cajuru, Curitiba, PR.

RESUMO

OBJETIVO. Avaliar os fatores associados ao crescimento gengival excessivo em transplantados renais.

MÉTODOS. A pesquisa foi realizada no Hospital Cajuru de Curitiba, no período de abril a outubro de 2002, com a participação de 60 transplantados renais, em uso diário de ciclosporina e com pelo menos um segmento dentário. O protocolo de ensaio foi observacional transversal. O exame odontológico dos indivíduos consistiu da avaliação dos segmentos dentários com verificação do grau de crescimento da gengiva e do índice de placa bacteriana. Todos os participantes preencheram questionário com dados relacionados ao transplante renal, realizaram coleta de material para controle do nível sérico de ciclosporina e foram avaliados quanto ao peso e altura. Na comparação dos resultados de amostras categóricas, utilizou-se o teste do Qui-quadrado e a correlação de classes de Spearman. O teste t foi aplicado na comparação das variáveis contínuas.

RESULTADOS. Em pacientes tratados somente com ciclosporina, 47,2% não apresentavam alterações da gengiva, enquanto 52,8% cursaram com crescimento gengival, sendo 30,6% com grau ≥ 2 . Nos pacientes tratados com ciclosporina e nifedipina, notou-se que 29,2% tinham gengiva normal e 70,8% apresentaram crescimento gengival, sendo que em 45,8% o comprometimento foi grau ≥ 2 . Não foi observada diferença significativa dos resultados entre os gêneros masculino e feminino. Foi encontrada correlação positiva entre o índice de placa bacteriana e o volume gengival ($r = 0,3295$; $p < 0,01$).

CONCLUSÃO. Em transplantados renais, a hipertrofia gengival está associada ao uso de ciclosporina, isoladamente ou em concomitância com bloqueadores de cálcio, e apresenta uma correlação com o índice de placa bacteriana.

UNITERMOS: Crescimento gengival. Ciclosporina. Nifedipina.

*Correspondência:

Hospital Heliópolis,
Pós-graduação em Ciências
da Saúde, R. Cônego
Xavier, 276 B, São Paulo,
SP, Cep: 03231-030.
araport@terra.com.br

INTRODUÇÃO

A descoberta da ciclosporina como medicamento imunossupressor abriu um novo horizonte no controle da rejeição em transplantes renais^{1,2}. O sucesso do seu uso sistemático trouxe como consequência natural a extensão da indicação terapêutica para algumas das manifestações de doenças auto-imunes^{3,4,5}. Entre os efeitos adversos desta medicação, alguns autores observaram o aumento do volume gengival^{6,7,8}. A molécula mãe, que parece ser a forma ativa, sofre transformação metabólica no fígado, resultando em 14 produtos metabólicos, dos quais 90% são excretados pelas fezes e 10% são eliminados pelos rins^{9,10}.

As alterações gengivais, induzidas por medicamentos, não são ocorrências infrequentes e podem ser determinadas por drogas como fenitoína, nifedipina, verapamil e diltiazem. Em modelos animais, a prevalência da uvulopatia macroscópica é de 100% para qualquer uma das drogas, enquanto que nos humanos varia de 10% a 50% para a fenitoína, de 8% a 81% para a ciclosporina e de 0,5% a 83% para a nifedipina¹¹⁻¹⁵, podendo atingir frequência ainda maior com o uso combinado de ciclosporina e nifedipina^{11,16,17}.

Quanto ao limiar de concentração sérica, necessária para indução de hipertrofia gengival, alguns autores afirmam que concentrações de ciclosporina plasmática maiores do que 155 ng/ml seriam suficientes para criar o aumento de volume gengival⁹, enquanto que para outros, concentrações séricas superiores não apresentaram diferenças significativas entre pacientes com e sem comprometimento gengival^{9,15-20}. Em homogeneizados de tecidos,

concentrações de 100 ng/ml não produzem efeito, enquanto concentrações acima de 250 ng/ml promovem o crescimento celular proporcional à dose^{21,22,23}.

A atividade inflamatória local poderia agir como fator modificador da concentração tecidual do medicamento. Como existe uma dificuldade em separar o grau de aumento do volume da gengiva, da intensidade inflamatória e do índice de placa bacteriana, pode-se inferir que o maior ou menor comprometimento periodontal possa ser devido à maior concentração da ciclosporina resultante da hiperemia inflamatória na gengiva. Entretanto, para que essa premissa fosse verdadeira, seria necessário um determinante casual significativo da placa bacteriana na doença periodontal e que o tratamento clínico-cirúrgico reduzisse significativamente o efeito da ciclosporina, o que não foi observado^{14,15,24,25,26}.

A evidência de que o comprometimento gengival não é uniforme, demonstrada pelo crescimento excessivo de somente 30% das papilas interdentais²⁷, quando se consideram os oito dentes anteriores de cada arcada dentária, aponta para a existência de fatores locais da gengiva (grau de inflamação, aumento do volume gengival, índice da placa bacteriana) como participantes do desenvolvimento da hipertrofia gengival. Estes fatores podem ser mantidos pelas concentrações da ciclosporina e/ou por bloqueadores dos canais de cálcio, quando em uso isolado ou concomitante.

O objetivo desta pesquisa foi avaliar os fatores sistêmicos e locais associados à hipertrofia gengival em transplantados renais em uso de ciclosporina.

MÉTODOS

Casuística

Foram selecionados 60 pacientes por ordem de encaminhamento do Serviço de Transplantes Renais do Hospital Cajuru, PUC-PR, ao Ambulatório de Periodontia do Setor de Ciências da Saúde da mesma universidade. Não foram incluídos os pacientes com afecções agudas locais ou sistêmicas, os que usavam antibióticos na época da avaliação, os desdentados e os que usaram ciclosporina por menos de três meses. Esta população foi observada em corte seccional.

Todos os doentes haviam sido submetidos a transplante de rim havia, pelo menos, três meses da data da avaliação. Na época da avaliação bucal, os participantes estavam em uso de corticosteróide e ciclosporina em doses variadas com ou sem associação com bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina).

O projeto desta pesquisa foi analisado e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), em 24 de abril de 2002, com fundamentação na resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS 196/96).

A identificação dos segmentos dentários afetados foi realizada pela verificação de presença de vermelhidão, intumescência e sangramento durante a sondagem. Cada uma das gengivas, superior e inferior, foi dividida em três segmentos, totalizando seis segmentos examinados em cada indivíduo.

O grau de crescimento gengival foi classificado em cinco categorias²⁸, recebendo grau 0 para ausência de alterações macroscópicas e 1, 2, 3 e 4, de acordo com o acréscimo no volume gengival.

A presença de placa bacteriana foi avaliada com pastilha de eritrosina. Mastigada pelo paciente, o corante era espalhado com a língua por toda a cavidade bucal. O seu excesso era eliminado, em seguida, por enxágue da boca com água. Para determinação do índice de placa bacteriana, utilizou-se uma sistemática de escores descrita anteriormente²⁹. Todas as superfícies dentais vestibulares ou linguais de todos os dentes que não sofreram restauração prévia³⁰ foram classificadas em: 0 = ausência; 1 = presença de poucas manchas verticais; 2 = presença de placa bacteriana com 1 mm na vertical; 3 = placa bacteriana com mais de 1 mm e menos de 1/3 da coroa; 4 = presença de placa bacteriana com mais 2/3 da coroa; 5 = presença de placa bacteriana com mais de 2/3 da coroa. O índice final foi obtido por meio do somatório de todos os pontos corados, divididos pelo número de dentes examinados e multiplicados por 100.

Por ocasião do exame bucal, foram retiradas amostras de sangue para a dosagem da ciclosporina. Foram registrados a dose usual de ciclosporina e os eventuais medicamentos associados. A dose absoluta de ciclosporina foi transformada em dose relativa à altura, ao peso e à idade, mediante a sua correlação com o índice de massa corporal, obtido pela divisão do peso (em quilogramas) pelo quadrado da altura (em metros)³¹.

A estimativa da quantidade de gordura de cada paciente foi calculada pela seguinte fórmula:

$$IMC_d \frac{X_n}{X_n} \Rightarrow 1$$

IMC_d = Índice de massa corpórea de cada doente

X_n = Média aritmética de valores extremos entre os normais

A quantidade de gordura estimada foi utilizada para avaliar a influência deste parâmetro em relação à dose de ciclosporina ingerida por unidade de massa corporal e a concentração do fármaco.

O tratamento estatístico verificou a homo ou heterocedasticidade através da análise da variância (ANOVA) com aplicação do Teste F³². A análise comparativa das variáveis contínuas foi obtida pelo teste *t* e associação entre amostras foi analisada pelo coeficiente de correlação de Pearson. Na comparação dos resultados das amostras categóricas, utilizaram-se os testes de χ^2 e o coeficiente de correlação de classes de Spearman³³.

RESULTADOS

Na amostra de 60 transplantados renais, encontrou-se 41 homens e 19 mulheres, sendo que 36 deles receberam somente ciclosporina, enquanto 24 foram tratados com ciclosporina e bloqueador de cálcio (nifedipina). A média da idade da população estudada foi de 39 anos (desvio padrão de 14 anos) com distribuição de 6,7% até os 20 anos, 88,3% entre 21 e 60 anos e 5% após 61 anos de idade. Não foram observadas diferenças na distribuição das idades entre os gêneros.

A dose diária absoluta de ciclosporina administrada aos 26 pacientes do sexo masculino e aos 10 do sexo feminino foi, respectivamente, $288,46 \pm 149,87$ mg e $257,50 \pm 105,44$ mg. Entre os 24 tratados com ciclosporina e nifedipina, os homens receberam $320,00 \pm 97,83$ mg de ciclosporina por dia e as mulheres $283,33 \pm 136,93$ mg. Não houve diferença significativa da dose absoluta da medicação entre os gêneros e o contingente que usou unicamente a droga de imunossupressão e o contingente que associou a nifedipina.

Na Tabela 1 pode-se observar que, entre os 36 pacientes tratados exclusivamente com ciclosporina, 17 indivíduos (47,2%) não exibiram comprometimento da gengiva, enquanto em 19 (52,8%) houve aumento da gengiva. Em 11 pacientes (30,6%), a classificação do crescimento gengival foi grau ≥ 2 . No contingente de 24 doentes tratados com ciclosporina e nifedipina, notou-se que 7 (29,2%) tinham gengiva indene e 17 (70,8%) apresentaram gengiva afetada, sendo que em 11 (45,8%) o comprometimento foi igual ou maior do que o grau 2. Não foi detectada diferença significativa entre os gêneros, assim como entre as amostras tratadas exclusivamente com ciclosporina e as tratadas com a associação da nifedipina ao imunossupressor.

Houve correlação positiva entre o excesso de gordura e a dose corrigida por unidade de IMC (mg/U_{IMC}) ($r = 0,86331$ e $r^2 = 0,7453$), entre o excesso da gordura e a concentração de ciclosporina no soro ($r = 0,6859$ e $r^2 = 0,4705$) e entre o excesso de gordura e o índice de placa bacteriana ($r = 0,81565$ e $r^2 = 0,6659$). Não houve diferença dessas variáveis no contingente que respondeu com o aumento gengival, em comparação com o contingente que não

Tabela 1 - Crescimento gengival em relação ao tratamento e gênero

Escore	Ciclosporina (n = 36)			Ciclosporina mais nifedipina (n = 24)		
	0	>0	≥2	0	>0	≥2
Masculino	12/26	14/26	10/26	4/15	11/15	8/15
Feminino	5/10	5/10	1/10	3/9	6/9	3/9
Total	17/26	19/26	11/26	7/24	17/24	11/24

Tabela 2 - Gengiva normal e afetada em relação aos medicamentos, dados farmacológicos e índice de placa bacteriana

Crescimento gengival	Medicação	Dose (mg/U _{IMC})	Nível sérico Cs (ng/ml)	Excesso de gordura (%)	Índice de placa	Tempo de tratamento
G - 0	Cs	12,23 ± 7,35	268,6 ± 173,7	22,6 ± 18,0	52,35 ± 31,91	34,82 ± 35,98
G - 0	Cs + Nif	12,08 ± 3,72	277,5 ± 133,1	11,9 ± 07,6	75,71 ± 24,99	53,57 ± 52,93
G - > 0	Cs	12,01 ± 4,81	240,7 ± 165,9	17,8 ± 15,6	66,32 ± 28,51	34,15 ± 26,33
G - > 0	Cs + Nif	13,04 ± 6,23	314,9 ± 171,0	08,8 ± 05,6	75,18 ± 30,32	32,39 ± 29,34

U_{IMC} = dose de ciclosporina corrigida por unidade do índice de massa corporal

Cs = ciclosporina

Nif = nifedipina

Tabela 3 - Distribuição dos segmentos acometidos nos respectivos grupos de tratamento em relação à presença e grau de crescimento gengival

Escore	Ciclosporina n = 216		Ciclosporina mais nifedipina n = 144	
	> 0	≥ 2	> 0	≥ 2
Masc.	45 / 156	31 / 156	32 / 96	26 / 96
Fem.	14 / 60	02 / 60	26 / 48	18 / 48
Total	59 / 216	33 / 216	58 / 144	44 / 144

respondeu aos remédios. A média e o desvio padrão de cada variável estão representados na Tabela 2.

Nos transplantados renais em uso exclusivo de ciclosporina, cerca de 21% dos pacientes que responderam com crescimento gengival usaram o medicamento por menos de um ano e 79% a receberam por mais de um ano. Entre aqueles que não apresentaram acometimento da gengiva, cerca de 29,4% usaram a ciclosporina por menos de um ano e 70,6% por mais de um ano. Nos casos de associação ciclosporina mais nifedipina encontrou-se, entre os que responderam com aumento de volume gengival, 23,5% com menos de um ano de medicação e 76,5% com mais de um ano. Entre os indivíduos que não apresentaram alteração da gengiva, 42,9% havia mais de um ano em tratamento e 57,1% tratavam-se havia menos de um ano.

Pode-se observar associação significativa entre o grau de aumento de volume da gengiva e o índice de placa bacteriana ($r = 0,3295$ e $p = 0,0072$). Esse modelo explicou menos de 20% da variação ($r^2 = 0,1086$ a $0,178338$). O relacionamento fraco foi confirmado com o tratamento entre variáveis de Spearman ($r = 0,2855$ com $p = 0,0283$).

Na avaliação da distribuição dos segmentos acometidos em relação ao total dos examinados, entre os pacientes com aumento de

volume gengival, obteve-se uma proporção de 45/156 e 32/96 segmentos afetados, respectivamente, entre os homens que usaram ciclosporina e os que usaram associação de ciclosporina e nifedipina. As mulheres tiveram uma proporção de 14/60 segmentos acometidos, no grupo de ciclosporina, e 26/48 no contingente com a associação da nifedipina à ciclosporina, não havendo diferença estatística significativa (χ^2) entre os sexos, as duas formas de tratamento e o grau de crescimento da gengiva para $\alpha = 0,05$ (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Na boca, o aumento do volume gengival é uma das ações deletérias mais freqüentes do uso de imunossuppressores^{6,7,8}, notando-se entre os pacientes afetados distribuição caprichosa das papilas acometidas, intercalando regiões de gengiva conservada^{19,28,34}.

O achado de afecção gengival em mais de 50% dos transplantados renais que usaram unicamente ciclosporina pode ser considerado elevado e raramente foi observado em adultos¹⁹ e crianças³⁵. A maioria dos autores encontrou prevalência inferior a 50%, variando de 8%¹⁶ até 47%¹⁵. O predomínio da freqüência entre esses extremos, contudo, foi de 25% a 43%^{14,20,27,34,36,37}.

Nos pacientes em uso de associação medicamentosa a presença de 70,8% de indivíduos com comprometimento gengival foi comparável àquela da maioria dos estudos relatados na literatura^{16,19,27,34,37}. Nesses relatos, a associação dessas drogas provocou acometimento gengival geralmente mais intenso e 0,23 a 5,38 vezes mais freqüentes do que entre os que usaram somente a ciclosporina, sendo atribuída ao emprego de nifedipina em 15% a 44% dos usuários^{25,38,39,40,41}.

As diferenças observadas na freqüência de acometimento gengival podem ser imputadas à variação no sistema de avaliação. O presente estudo fundamentou-se na mensuração tridimensional das alterações e na observação de modificações na cor, textura,

consistência do tecido e intensidade do edema. O conjunto desses dados validou a gradação num nível satisfatório. A precisão foi comparável àquela encontrada na literatura²⁸.

Os sistemas de mensuração bidimensional (vertical e horizontal) exclusiva^{14,19,35} podem subestimar as alterações quando comparados com gradação por análise tridimensional. Dessa forma, o acréscimo de terceira dimensão, mediante medidas efetuadas no paciente ou em modelos de gesso *a posteriori*^{15,20,42,43}, pode modificar os resultados de prevalência quando comparados com os critérios bidimensionais.

A descrição da frequência de crescimento gengival em indivíduos com comprometimento ≥ 2 mostra uma diminuição significativa nesta frequência. Houve redução de 52,8% para 30,6% nos transplantados em uso de ciclosporina e 70,8% para 45,8% no grupo com associação de nifedipina. A utilização desse grau crítico ou dicotômico, que distingue qualquer aumento de volume da gengiva daqueles produzidos exclusivamente por fármaco, reduziu de tal modo a prevalência da afecção da gengiva na nossa amostra que a tornou numericamente equiparável à encontrada pela maioria dos autores, ainda que os atributos de gradação sejam nitidamente discrepantes^{8,14,15,19,20,27,35,37,39,42,43,44}.

No estudo das causas considera-se como premissa axiomática o fato de só poder haver aumento do volume da gengiva por ciclosporina, quando a droga for usada. Mas nem todos os indivíduos expostos à medicação desenvolverão a alteração. Na nossa casuística, não encontrou-se diferença na dose ingerida entre os pacientes que exibiram aumento exuberante da gengiva e os que não apresentaram essa alteração, apesar das diferenças individuais de altura e peso. A correção da dose ingerida, por unidade do índice de massa corpórea ($\text{mg}/\text{U}_{\text{MC}}$), não modificou estes achados evidenciando a falta influência da dose do remédio no aumento de volume da gengiva.

Em que pesem as dificuldades de comparação já apontadas, calculando a quantidade de ciclosporina por unidade de peso corporal, na nossa casuística obtivemos as médias de 4,03 mg/kg a 4,34 mg/kg, respectivamente, nos tratados exclusivamente com imunossupressor e nos tratados em associação com a nifedipina. Essas doses de ciclosporina foram suficientes para evitar a rejeição do transplante, permitindo que as concentrações séricas médias se assemelhassem aos 156 ng/ml a 656 ng/ml dos registros médicos^{3,43,45}. Essas concentrações são nitidamente superiores ao nível crítico de 155 ng/ml, acima do qual a reação da gengiva seria constante⁹.

Alguns autores encontraram correlação direta entre os níveis séricos da ciclosporina e o grau de aumento gengiva^{14,15,36}, assim como a relação entre a associação de nifedipina e as conseqüências gengivais^{16,25,27,34,47} nem tanto na sua incidência, mas no número de áreas que exibiram os graus maiores de comprometimento gengival^{19,34,35,36}.

O nível crítico de ciclosporina em animais, estabelecido em 600 ng/ml, representa a concentração em relação ao sangue total. Quando a concentração é expressa no soro, como na maioria dos relatos clínicos, torna-se 2,5 a 3,3 vezes menor do que quando registrada em relação ao sangue total^{1,37}.

É possível que a falta de relação entre o prolongamento do tempo de tratamento e o aumento gengival, verificada em nossa casuística, seja

devida ao comportamento próprio do tecido gengival. Assim, o crescimento gengival inicial progressivo, quando ocorre, necessita de um tempo mínimo de três meses para a sua caracterização clínica segura^{12,15,48,42}. Continua intenso até os primeiros seis meses, atenuando-se, em seguida, até atingir um plateau no 12º mês^{9,35,37,43}. Prolongando-se o tempo de observação, é possível perceber uma atenuação do efeito da ciclosporina no *status* periodontal, cujo resultado clínico é a redução espontânea da exuberância do volume gengival, sem variação na dose do imunossupressor ingerido^{20,38}, sendo o comportamento da nifedipina semelhante em relação ao tempo e à gengiva^{2,6}.

Quanto à relação entre gordura e índice de placa bacteriana, encontramos forte correlação positiva desse par das variáveis, o que pode explicar cerca de 67% das variações. Ao mesmo tempo, percebemos associação significativa entre o índice de placa bacteriana e o grau de comprometimento da gengiva, principalmente na inflamação, sangramento e edema, mas o modelo de tratamento dos dados mostrou relacionamento fraco no aumento de volume gengival induzido por droga, explicando menos de 20% da variação.

O índice de placa bacteriana, contudo, foi semelhante nos que exibiram gengiva sadia e naqueles que apresentaram aumento gengival. A pequena influência da placa dental no aumento gengival também foi documentada por outros autores^{15,19,20,25,36,42}, assim como o foi a correlação entre ciclosporina e o índice de placa bacteriana naqueles que não exibiram crescimento gengival¹⁴. A contraprova está na pouca influência que a redução no índice de placa bacteriana, por rigorosa higiene bucal, e o tratamento periodontal básico exerceram na prevalência do aumento gengival^{13,20,36,42}. Todavia, autores atribuem importância essencial ao acúmulo de placa no desenvolvimento do aumento de volume gengival^{14,39}, enquanto outros afirmam que o acúmulo de placa seria apenas um fator agravante do crescimento gengival^{8,11,38,48}.

A placa bacteriana por si só causa periodontite⁴⁴, e provavelmente dá-se origem a correlação entre placa bacteriana, aumento da gengiva e o grau de gengivite^{14,39}. Pode ser verificado que o acúmulo de placa bacteriana e as áreas de gengiva afetada não são coincidentes e nem uniformes, não existindo correlação entre índice de placa bacteriana e grau de aumento gengival, encontrando-se índices elevados sem comprometimento gengival e mínimos com elevados graus de aumento gengival.

Quanto ao comprometimento dos segmentos gengivais encontrou-se, entre os 36 doentes tratados unicamente com ciclosporina, aumento da gengiva em 27,3% das 216 áreas gengivais examinadas. Esse percentual representou 51,7% dos 114 segmentos examinados nos 19 indivíduos acometidos. Entre os 24 pacientes tratados com ciclosporina e nifedipina, exibiram aumento gengival 60,4% dos 96 segmentos do contingente acometido ou 40,3% do total de 144 segmentos examinados.

Visto de outro ângulo, somente entre doentes que responderam com aumento gengival (52,8 e 70,8%, respectivamente, ciclosporina e ciclosporina mais + nifedipina), aproximadamente metade das áreas gengivais de cada indivíduo permaneceu inalterada, ainda que com a presença de placa bacteriana, às vezes, com índices elevados. Mais ainda: o acúmulo de placa semelhante foi encontrado entre os

pacientes com nenhuma área da gengiva alterada. Comportamento semelhante foi encontrado por outros pesquisadores^{19,28,35,49,50}.

A correlação entre a placa bacteriana, a gengivite ou periodontite⁴⁵ e a hiperemia inflamatória associada ao aumento da vascularização sub-epitelial da gengiva acometida pela ciclosporina⁵¹ pode justificar uma distribuição irregular das papilas comprometidas. Tomando-se por base a concentração sérica de 100ng/ml a 400 ng/ml, necessária à manutenção da imunossupressão⁴, diferentes graus de vascularização propiciam variações acentuadas no aporte da droga ao tecido gengival.

CONCLUSÃO

A partir dos dados levantados e da análise estatística estabelecida, pudemos concluir que:

1. O aumento de volume gengival esteve associado ao uso de ciclosporina com aumento da frequência na associação com nifedipina;
2. O crescimento gengival esteve relacionado ao tempo de uso da droga mas sem relação com o gênero, a massa corporal ou a dose ingerida;
3. Existe significância marginal entre o índice de placa bacteriana e o crescimento gengival.

Conflito de interesse: não há.

SUMMARY

CYCLOSPORINE INDUCED GINGIVAL HYPERPLASIA IN KIDNEY TRANSPLANTS

OBJECTIVE. Assess the influence of cyclosporine on the gingival growth of 60 patients with kidney transplant through a research carried out at the Hospital Cajuru in Curitiba, (April to October of 2002).

METHODS. Regardless of age, gender, ethnic or social condition, all patients received cyclosporine daily and had, at least, one dental segment. They monthly returned to the Hospital for medical control and for several laboratory exams, among them the cyclosporine serum level. This permitted observation of these cases, especially with respect to the reaction of gingival growth. Clinical dental exams of the patients comprised filling out a form on their personal data, height and weight and number of dental segments. Also an observation of the degree of the gingival and bacterial plaque index was recorded. These data were treated statistically.

RESULTS. Of the patients treated only with cyclosporine, 47.2% showed no alterations of the gingival structure while 52.8% presented gingival growth, of them 33.3% with a ³ 2 degree. Of the patients treated with both cyclosporine and nifedipine, 33.3% had a normal gingiva and 66.7% presented gingival growth. In 45.8% of them, the alteration was of ³ 2 degree, with no significant difference between results of the male and female patients. A positive correlation between excess fat and the corrected cyclosporine dose and serum concentration per unit of Body Mass Index was found, also between excess fat and the bacterial plaque index. A significant association between the extent of increased gingival growth and the bacterial plaque index was also observed.

CONCLUSION. Use of cyclosporine when associated with nifedipine brings about an increase of gingival growth. [Rev Assoc Med Bras 2005; 51(4): 200-5]

KEY WORDS: Gingival growth. Cyclosporine.

REFERÊNCIAS

1. Van Buren CT. Cyclosporine: progress, problems and perspectives. Surg Clin North Am 1986; 66:435-49.
2. Hassell T, Romberg E, Sobhani S, Lesko L, Douglas R. Lymphocyte mediated effects of cyclosporine on human fibroblasts. Transplant Proc 1988; 20:993-1002.
3. Savage NW, Seymour GJ, Robinson MF. Cyclosporin A: induced gingival enlargement. J Periodontol 1987;58:475-80.
4. Seymour RA, Jacobs DJ. Cyclosporin and the gingival tissues. J Clin Periodontol 1992;19:1-11.
5. Williamson MS, Miller EK, Plemons J, Rees T, Iacopino AM. Cyclosporine A up-regulates interleukin-6 gene expression in human gingiva. J Periodontol 1994; 65:895-903.
6. Starzl TE, Weil R, Iwatsuki S, Klintmalm G, Schroter GPI, Koep LJ, et al. Terasaki PI, Porter KA. The use of cyclosporine A and prednisone in cadaver kidney transplantation. Surg Gynecol Obstet 1980; 151:17-26.
7. Calne RY, Rolles K, White DJG, Thiru S, Evans DB, Henderson R, et al. Cyclosporin-A in clinical organ grafting. Transplant Proc 1981;13:349-58.
8. Rateitschak-Plüss, EM, Hefti A, Lörtscher R, Thiel G. Initial observation that cyclosporin A induces gingival enlargement in man. J Clin Periodontol 1983; 10:237-46.
9. Daley TD, Wysocki GP. Cyclosporine therapy. J Periodontol 1984;55: 708-12.
10. Seymour RA, Heasman PA. Adverse drug reactions and the periodontal tissues. Drugs, Diseases, and the periodontium. Oxford: Oxford Medical Publications; 1992. p.77-91.
11. Nishikawa S, Nagata T, Morisaki I, Oka T, Ishida H. Pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. J Periodontol 1996;67:463-71.
12. Tyldesley WR, Rotter E. Gingival hyperplasia induced by cyclosporine-A. Br Dent J 1984;157:205-9.
13. Friskopp J, Klintmalm G. Gingival enlargement. Swed Dent J 1986;10:85-96.
14. McGaw T, Lam S, Coates J. Cyclosporin induced gingival overgrowth. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987;64:293-7.
15. Seymour RA, Smith DG, Rogers SR. The comparative effects of azathioprine and cyclosporine on some gingival health parameters of renal transplant patients. J Clin Periodontol 1987;14:610-3.
16. Slavin J, Taylor J. Cyclosporin, nifedipine and gingival hyperplasia. Lancet 1987; 737.
17. Rostock MH, Fry HR, Turner JE. Severe gingival overgrowth associated with cyclosporine therapy. J Periodontol 1986;57:294-9.
18. Ross PJ, Nazif MM, Zullo T, Zitelli B, Guevara P. Effects of cyclosporin A on gingival status following liver transplantation. J Dentist Child 1989;58:56-9.
19. 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.
20. Montebugnoli L, Bernardi F, Magelli C. Cyclosporin-A induced gingival overgrowth in heart transplant patients. J Clin Periodontol 1996;23:868-72.
21. Coley C, Javisk K, Hassell T. Effects of cyclosporin A on human gingival fibroblasts in vitro. J Dent Res 1986;65:353.
22. Zebroski EJ, Singer DL, Brunka JR. Cyclosporin A, nifedipine and phenytoin: comparative effects on gingival fibroblast metabolism. J Dent Res 1986;65:331.
23. McGaw WT, Pontier H. Cyclosporin-induced gingival overgrowth. Oral Surg 1988; 65:186-90.

24. Schulz A, Lange DE, Hassell TM, Stone CE, Lison AE. Ciclosporin-induzierte Gingiva Hyperplasie bei Patienten mit Nierentransplantaten. *Dtsch Zahnartzl Munster* 1990;45:414-6.
25. Barclay S, Thomason JM, Idle JR, Seymour RA. The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1992;19:311-4.
26. Nery EB, Edson RG, Lee KK, Pruthi VK, Watson J. Prevalence of nifedipine-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1995;66:572-8.
27. Nery EB, Edson RG, Lee KK, Pruthi VK, Watson J. Prevalence of nifedipine-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1995;66:572-8.
28. Thomason JM, Kelly PJ, Seymour RA. The distribution of gingival overgrowth in organ transplant patients. *J Clin Periodontol* 1996;23:367-71.
29. Inglés E, Rossmann JÁ, Caffesse RG. New clinical index for drug-induced gingival overgrowth. *Quintessence Int* 1999;30:467-73.
30. Greene V. Índice de placa. In: Martínez AB. *Periodoncia para el higienista dental*. Madrid: Publi Salud S/A; 1987. p.82-3.
31. Martínez AB. *Periodoncia para el higienista dental*. Madrid: Publi Salud S/A; 1990. p.83-4.
32. Mahan LK, Arlin MT. *Krause alimentos, nutrição e dietoterapia*. 8ª ed. São Paulo: Roca; 1995. p.324-37.
33. Vieira S. *Introdução à bioestatística*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Campus, 1983. p.294.
34. Kanapp RG, Miller III MC. *Clinical epidemiology and biostatistics*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1992. p.435.
35. 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.
36. Bökenkamp A, Bohnhorst B, Beier C, Albers N, Offner G. Nifedipine aggravates cyclosporine A-induced gingival hyperplasia. *Pediatr Nephrol* 1994;8:181-5.
37. Somacarrera ML, Hernández G, Acero J, Moskow BS. Factors related to the incidence and severity of cyclosporine-induced gingival overgrowth in transplant patients. *J Periodontol* 1994;65:671-5.
38. Margiotta V, Pizzo I, Pizzo G, Barbaro A. Cyclosporin and nifedipine induced gingival overgrowth in renal transplant patients. *J Oral Pathol Med* 1996;25:128-34.
39. Barak S, Engelberg I, Hiss J. Gingival hyperplasia caused by nifedipine. *J Periodontol* 1987;58:639-42.
40. Bowman JM, Levy BA, Grubb RV. Gingival overgrowth induced by diltiazem. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65:183-5.
41. Morisaki I, Fukui N, Fujimori Y, Murakami J, Daikoku H, Amano A. Effects of combined oral treatments with cyclosporine and nifedipine or diltiazem on drug-induced gingival overgrowth in rats. *J Periodontol* 2000;71:438-43.
42. Chiu H, Chung Fu E, Chiang C, Yang Liu D. Does nifedipine aggravate cyclosporin-induced gingival overgrowth? An experiment in rats. *J Periodontol* 2001;72:532-7.
43. Seymour RA, Smith DG. The effect of a plaque control program on the incidence of cyclosporin-induced gingival changes. *J Clin Periodontol* 1991;18:107-10.
44. O'valle F, Mesa F, Aneiros J, Gómez-Morales M, Lucena MA, Ramírez C, et al. Gingival overgrowth induced by nifedipine and cyclosporin A. *J Clin Periodontol* 1995;22:591-7.
45. Nicolau GV. *Interleucina-1b na doença periodontal: dosagem no fluido do sulco gengival (dissertação)*. São Paulo: Complexo Hospitalar Heliópolis; 2002.
46. Multinational Study. Cyclosporine A as sole immunosuppressive agent in recipients of kidney allografts from cadaver donors. *Lancet* 1982;2:57-60.
47. Shimizu Y, Kataoka M, Seto H, Nagata T. Nifedipine induces gingival epithelial hyperplasia in rats through inhibition of apoptosis. *J Periodontol* 2002;27:861-7.
48. 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.
49. Nurmenniemi PK, Pernu HE, Knuutila MLE, Laukkanen P. Macrophage subpopulations in gingival overgrowth induce by nifedipine and immunosuppressive medication. *J Periodontol* 2002;73:1323-30.
50. Thomason JM, Seymour RA, Rice N. Prevalence and severity of cyclosporine and nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1993;20:37-40.
51. James JA, Irwin CR, Linden GJ. The effects of culture environment on the response of human gingival fibroblasts to cyclosporin. *J Periodontol* 1995;66:339-44.

Artigo recebido: 28/01/04
Aceito para publicação: 31/05/05
