

EFEITOS COLATERAIS DA CICLOSPORINA RELACIONADOS COM A ODONTOLOGIA

Fábio André dos Santos*
Keith Jimmy Gonçalves**
Elton Gonçalves Zenóbio***
José Eduardo Cesar Sampaio****

SANTOS, F. A.; GONÇALVES, K. J.; ZENÓBIO, E. G.; SAMPAIO, J. E. C. Efeitos colaterais da ciclosporina relacionados com a odontologia. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 3(2): 153-160, 1999.

RESUMO: A ciclosporina (CsA) é um importante agente imunossupressor que tem sido usado com muito sucesso na prevenção de rejeição de órgãos transplantados e também em muitas outras aplicações dentro da Medicina. Juntamente com a fenitoína e agentes bloqueadores dos canais de cálcio, esse medicamento apresenta relação com o crescimento do tecido gengival. Esta revisão tem a intenção de atualizar o Cirurgião Dentista e discutir os efeitos da CsA sobre a gengiva.

PALAVRAS-CHAVE: ciclosporina; crescimento gengival.

UNWANTED EFFECTS OF THE CYCLOSPORINE RELATED WITH DENTISTRY

SANTOS, F. A.; GONÇALVES, K. J.; ZENÓBIO, E. G.; SAMPAIO, J. E. C. Unwanted effects of the cyclosporine related with dentistry. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 3(2): 153-160, 1999.

ABSTRACT: Cyclosporine is an important immunosuppressive agent that has been used successfully to prevent organ transplant rejection and other applications in the medical practice. Like phenytoin and the calcium channel blockers, this drug is associated with gingival overgrowth. This review is to inform the dentist about cyclosporine and discuss its effects on gingival tissue.

KEY WORDS: cyclosporine; gingival overgrowth

Introdução

A ciclosporina (CsA) é uma droga usada principalmente na prevenção de rejeição de órgãos transplantados e também no tratamento de doenças autoimunes (SEYMOUR & HEASMAN, 1988; SOMACARRERA *et al.*, 1994).

O medicamento é obtido através da fermentação de duas espécies de fungos: *Trichoderma polysporum* e *Cylindrocarpon lucidum*. Trata-se de um polipeptídeo cíclico hidrofóbico com 11 aminoácidos de peso molecular 1203,6. Foi descoberto em 1972, onde a princípio foi desenvolvido como agente antifúngico, porém sua atividade como antibiótico era insatisfatória; mas investigações posteriores mostraram que o composto apresentava um efeito inibitório sobre a proliferação de linfócitos. A

partir da descoberta das propriedades imunossupressoras da ciclosporina, vários estudos têm mostrado a ação seletiva sobre linfócitos T com pouca ou nenhuma ação sobre linfócitos B, não causando depressão da medula óssea (DALEY & WYSOCKI, 1984; MODEÉR *et al.*, 1992; ROSS *et al.*, 1989).

A ciclosporina pode ser administrada por via oral, intramuscular ou intravenosa; após administração a mesma é absorvida no trato gastrointestinal, sendo esta marcada pelas variações individuais de cada pessoa (SEYMOUR & HEASMAN, 1988).

O interesse deste medicamento para a Odontologia está relacionado aos efeitos colaterais, mais especificamente ao crescimento do tecido gengival, onde o Cirurgião Dentista deve estar adequadamente

* Doutorando em Periodontia da Faculdade de Odontologia de Araraçatuba – UNESP, Docente de Periodontia do Curso de Odontologia da Universidade Paranaense e Universidade Estadual de Ponta Grossa - PR.

** Professor de Anatomia Humana do Curso de Odontologia da Universidade Paranaense - PR.

*** Doutorando em Periodontia da Faculdade de Odontologia de Araraçatuba – UNESP, Prof. de Periodontia da Faculdade de Odontologia de Itaúna - MG.

**** Professor Assistente Doutor da Disciplina de Periodontia da Faculdade de Odontologia de Araraçatuba – UNESP. Endereço para correspondência: Fábio André dos Santos. Clínica Odontológica. Universidade Paranaense. Pça Mascarenhas de Moraes, s/n. Umuarama, PR. 87502-210.

preparado para tratar os pacientes que utilizam este medicamento e que porventura venham apresentar esse efeito colateral.

Desenvolvimento

Deste a descoberta da droga e dos seus efeitos colaterais, na Odontologia inúmeras pesquisas vêm sendo realizadas com o intuito de avaliar a severidade e prevalência do crescimento gengival associando-o a fatores como grau de higiene oral, concentração plasmática da droga, dosagem diária, veículo de administração, entre outros. ADAMS & DAVIES (1984) comparando caso de 2 pacientes que apresentavam crescimento gengival devido a CsA, onde um apresentava uma higiene oral razoável e o outro higiene oral pobre; concluíram que o crescimento do tecido gengival está relacionado a fatores irritantes como placa bacteriana, cálculo, excessos marginais de restaurações e respiração bucal. Como o primeiro paciente apresentava um controle de placa melhor que o segundo, o mesmo mostrou-se com uma menor resposta inflamatória, portanto é interessante que seja realizado um tratamento periodontal antes da prescrição da CsA, pois o mesmo fornece um grande benefício no controle do crescimento gengival.

DELLILIERS *et al.* (1986) realizaram um trabalho onde discutiram a patogênese das alterações gengivais provocadas pela CsA; baseando-se nos dados obtidos por microscopia eletrônica de biópsias de 4 pacientes, onde 3 eram transplantados renais e 1 com transplante de medula óssea. Após 3 meses de tratamento, os pacientes apresentaram crescimento gengival e este se resolveu espontaneamente no caso do paciente com transplante de medula óssea, quando a ciclosporina foi suspensa após 6 meses do início do tratamento. As biópsias foram removidas da região interpapilar e o exame ao microscópio eletrônico revelou um padrão similar entre os 4 pacientes: as camadas epiteliais mostravam-se irregulares (acantose) com paraqueratose com profunda invaginação no tecido subepitelial, numerosos feixes de fibras colágenas no tecido conjuntivo com arranjo irregular, presença de fibroblastos, numerosos vasos capilares, larga e difusa infiltração de células plasmáticas.

A concentração plasmática ideal da ciclosporina (CsA) gira em torno de 100 a 400ng/ml, a dose oral é variável de paciente para paciente. Apresenta uma maior concentração no tecido adiposo, fígado, pulmão, baço e linfonodos,

redistribuindo-se lentamente para o sangue. Tem uma vida média de aproximadamente 4 horas, sendo metabolizada no fígado. O medicamento mostra poucos efeitos em níveis plasmáticos abaixo de 100ng/ml e começa a apresentar efeitos colaterais em concentrações em torno de 200ng/ml. A CsA exerce seu mecanismo de ação suprimindo a atividade de linfócitos T. Em relação à terapia convencional, a CsA apresenta sucesso acima de 86% nos casos de transplantes. O crescimento gengival ocorre em cerca de $\frac{1}{3}$ dos pacientes, sendo mais comum em crianças e adolescentes. A prevenção e o tratamento pode ser divididos em três fases: 1- Antes da terapia onde se faz a educação do paciente com controle de placa e instrução de higiene oral, profilaxia, remoção de cálculo e fatores retentores de placa; 2- Durante a terapia deve-se observar o padrão de higiene oral; 3- Paciente com grande crescimento gengival, realiza-se uma gengivectomia (DALEY & WYSOCKI 1984).

DALEY *et al.* (1986), em trabalho onde analisaram o crescimento gengival “versus” a dosagem de ciclosporina em pacientes que receberam uma média de 318 a 864mg/dia, observaram que os indivíduos que receberam doses maiores que 700mg/dia exibiram crescimento gengival. Os dados indicam que não há uma direta correlação entre média de dose oral diária e a severidade do crescimento gengival. Os pacientes com bons níveis de higiene oral exibiam nos piores casos, crescimento tecidual leve ou não apresentavam nenhum crescimento, pacientes com pobre higiene oral mostravam variações na severidade do aumento gengival. O estudo revelou que existem diferenças significantes na prevalência do crescimento gengival em adolescentes e adultos; crianças e adolescentes apresentam um maior risco para o desenvolvimento do problema que adultos. A maior predisposição dos adolescentes pode ser devido a quantidade de hormônio circulante. A descontinuidade da droga mostrou que o crescimento tecidual é reversível.

Em outro trabalho, avaliando a relação do crescimento gengival por CsA e os índices de placa, gengivite e nível da droga no plasma e na saliva, McGAW *et al.* (1987) concluíram que a placa bacteriana é um fator predisponente, porém não o suficiente para o desenvolvimento da resposta gengival. O nível de CsA na saliva foi maior do que a do plasma; como muitas drogas a ciclosporina passa para a saliva através da difusão passiva. A alta concentração do medicamento na saliva sugere

a possibilidade de transporte ativo, já a concentração de ciclosporina na saliva de amostras tiradas diretamente da parótida e glândula submandibular foi menor que a do plasma; as diferenças entre a saliva colhida na boca e a obtida diretamente das glândulas pode ser devido as diferentes técnicas de obtenção, pois a primeira foi obtida pela estimulação por mastigação, como a placa bacteriana pode servir de reservatório de CsA, pode ocorrer uma liberação da mesma durante esta estimulação. Na saliva de pacientes obtidas sem estimulação, o nível de CsA é o mesmo do obtido na parótida e na submandibular.

FRISKOPP & KLINTTMALM (1986) realizaram um trabalho com pacientes que receberam terapia com CsA, comparando estes com pacientes que receberam terapia convencional com azatioprina. Obtiveram uma prevalência de 81% de crescimento gengival nos pacientes que receberam CsA e nenhuma alteração tecidual foi vista nos pacientes que receberam terapia convencional. Pacientes desdentados que receberam CsA não apresentaram crescimento. Nas biópsias observou-se um epitélio oral mais espesso que o normal, queratinizado e paraqueratinizado, mostrando cristas epiteliais profundas; o conjuntivo apresentava fibras colágenas imaturas com leve infiltrado inflamatório, altamente vascularizado. A ausência de aumento gengival pela azatioprina pode ser devido as propriedades citoestática da mesma.

Em uma pesquisa com pacientes transplantados que receberam CsA e apresentaram crescimento gengival, McGAW & PORTER (1988) concluíram que a ciclosporina pode induzir ao crescimento gengival aumentando a proliferação de fibroblastos por ação direta da droga, apresentando efeito sobre algumas subpopulações de fibroblastos, isto devido ao fato da heterogenicidade celular e também pelas variações individuais.

ROSS *et al.* (1989) investigaram o efeito da CsA administrada juntamente com baixas doses de esteróides, sobre os tecidos gengivais de crianças que sofreram transplante. Concluíram que a sensibilidade individual ao medicamento poderia ser o fator predominante e a irritação causada pela placa, cálculo e respiração bucal contribuiriam para a ocorrência do problema.

Em um estudo sobre o efeito da CsA sobre o epitélio gengival em análise ao microscópio eletrônico, PISANTY *et al.* (1990) observaram projeções epiteliais e rugosidades na superfície do tecido semelhantes a cristais agulhados; estes cristais

estavam presentes apenas no epitélio gengival dos pacientes tratados com CsA, sendo considerados depósitos da droga. Acredita-se que as mudanças no epitélio sejam causadas inicialmente pelo acúmulo destes cristais. Conclui-se que ciclosporina afetou o epitélio gengival e obsevou-se que o aumento do tecido se dá inicialmente por uma interação da CsA com o epitélio.

SEYMOUR & SMITH (1991) avaliaram o efeito de um programa de controle de placa sobre a prevalência e severidade do aumento gengival induzido pela CsA e também investigaram a interação entre variações farmacocinéticas e as medidas periodontais em pacientes transplantados renais em um período de 6 meses. Nesta pesquisa, o aumento gengival associado com a CsA variou em média de 25 a 70%; o papel da placa bacteriana, inflamação gengival, concentração plásmatica da droga é ainda uma questão controversa; os resultados deste estudo parecem não serem suficientes para esclarecer as alterações sobre o tecido gengival. Pacientes mais idosos parecem ter um descuido maior no controle de placa, sendo mais prováveis para apresentarem o crescimento gengival, isso contrasta com outros estudos que mostram que crianças e adolescentes são os mais susceptíveis. O crescimento gengival não está simplesmente relacionado ao acúmulo de placa bacteriana, o conceito de que o aumento é uma interação entre placa e o medicamento trata-se de uma visão muito simples do problema. A patogênese é um problema multifatorial, onde deve ser considerada a placa, inflamação gengival, dosagem, concentração plasmática, níveis salivares e no fluído gengival, susceptibilidade do paciente à doença periodontal, atividade da CsA e seus metabólitos sobre os fibroblastos.

DALY (1992) apresentou um caso de uma paciente que recebia uma dosagem diária de CsA de 400mg/dia, com pobre controle de placa. Como tratamento foi dada orientação de higiene oral, tratamento periodontal básico e clorexidina como coadjuvante. Exames subseqüentes revelaram uma redução da inflamação mas não do crescimento gengival. Com seis meses de acompanhamento e a paciente oferecendo melhoras no padrão de higiene oral, o crescimento tecidual não se resolvia; em determinada ocasião revelou-se irritações e aparecimento de erupções na pele, a dose de ciclosporina foi então reduzida de 400mg para 200mg/dia. O controle de placa do paciente foi mantido e a dosagem de CsA também, em uma

semana o crescimento gengival estava praticamente resolvido, apesar da presença de depósitos de placa, não houve recorrência. O trabalho concluiu que a resolução do problema foi conseguida com a redução da dose; existe uma sensibilidade individual à droga e a redução abaixo de um limiar crítico pode conduzir a resolução desta alteração.

Com o objetivo de determinar a ocorrência de crescimento gengival em pacientes transplantados, analisando os fatores básicos que causam esta condição nos indivíduos que tomam ciclosporina, comparados com os que usam azatioprina (terapia convencional), PERNU *et al.* (1992) notaram que 77% dos pacientes tratados com CsA apresentaram aumento tecidual; já os que usavam azatioprina nenhum apresentou o problema. Tentou-se analisar o possível papel da inflamação, placa e fatores retentivos, porém os resultados não foram esclarecedores.

Em estudo para determinar a concentração de ciclosporina na saliva após a administração oral do medicamento na forma líquida e cápsula, em crianças transplantadas, MODEÉR *et al.* (1992) concluíram que a exposição dos tecidos bucais à CsA durante os intervalos das dosagens foi aproximadamente 130 vezes maior quando a droga era usada na forma líquida em relação à forma de cápsulas. Foram encontrados altos níveis de CsA na saliva dos pacientes que receberam na forma líquida, mas não naqueles que receberam na forma de cápsulas, isto indica que em líquido a ciclosporina pode aderir à mucosa e à placa bacteriana. O veículo com que a droga é administrada deveria ser considerado nos estudos entre associação da CsA com o crescimento gengival.

THOMASON *et al.* (1993) investigaram os efeitos da CsA e da combinação da mesma com a nifedipina. O crescimento gengival foi avaliado em modelos de estudo. Aproximadamente 27% dos pacientes que receberam a ciclosporina apresentaram o crescimento gengival, enquanto os que usaram nifedipina foi de 20%. Quando as duas drogas eram administradas juntas, notou-se uma prevalência de aproximadamente 48%, sugerindo que ação de ambas sobre os tecidos gengivais pode ser adicional. Neste estudo houve significativa correlação entre a indução das alterações gengivais pelas drogas com o controle inadequado de placa.

MARIANI *et al.* (1993) verificaram as possíveis relações clínicas e estruturais dos tecidos gengivais afetados pela CsA. Os dados mostraram

que, embora muitos fibroblastos estejam presentes, existe uma abundante quantidade de matriz extracelular e marcante número de células inflamatórias; as características estruturais apresentadas por estas células, indicam uma distinta síntese de imunoglobulinas. Fatores como irritantes locais não parecem provocar esse crescimento do tecido, a hipersensibilidade individual parece constituir a explicação mais aceitável. Um aspecto morfológico interessante foi o aumento da matriz extracelular; a patologia envolvendo a gengiva afetada pela CsA tem sido chamada de forma inadequada de hiperplasia, a mera observação clínica de aumento de volume não é suficiente para determinar a natureza da patologia, hiperplasia e hipertrofia sempre envolve o aumento de volume e quantidade do número de células.

KING *et al.* (1993) avaliaram os efeitos da CsA e em associação com o diltiazem e nifedipina. Concluíram que o crescimento gengival teve marcante relação com a placa e cálculo, mas não foi relacionado com a dosagem da droga, duração da terapia, níveis sanguíneos e salivar ou a corrente administração de nifedipina ou diltiazem. Houve uma prevalência de 49%, mostrando que a CsA sozinha ou em combinação com drogas antagonistas de cálcio provocou um significativo aumento gengival, contudo o efeito da CsA sobre os tecidos não parece ser potencialmente somado com estas drogas.

SOMACARRERA *et al.* (1994) realizaram um estudo longitudinal para avaliar a prevalência, incidência e severidade do crescimento gengival induzido pela CsA e tentar relacionar os fatores associados ao mesmo como, idade, sexo, tempo e tipo de transplante. A prevalência foi de 43%; o problema aumenta, enquanto a placa e a gengivite diminuíram com uma adequada orientação de higiene oral. Os achados sugeriram que o fator básico na influência do crescimento gengival é a concentração plasmática da droga, seguida do nível de placa e gengivite. As diferenças significantes observadas entre os tipos de transplantes bem como entre a idade dos grupos poderiam ser atribuídas às diferenças de concentração.

Com relação ao tratamento odontológico de pacientes que apresentam crescimento gengival associado ao uso da ciclosporina, DARBAR *et al.* (1996) relataram o caso clínico de um paciente que tomava 300mg de ciclosporina e 20mg de nifedipina por dia, devido a um transplante cardíaco e apresentava um crescimento bastante severo, higiene

bucal pobre, sem evidência radiográfica de perda óssea alveolar. O tratamento inicial consistiu de orientação de higiene bucal com raspagem e uso de irrigação com clorexidina (0,2%), sendo em seguida feita a remoção cirúrgica do tecido utilizando laser de dióxido de carbono e instrumentos convencionais para a gengivectomia, o contorno final do tecido foi feito com laser. Os autores concluíram que a utilização do laser reduz o sangramento durante a cirurgia, reduz o tempo operatório e conduz a uma rápida hemostasia pós-operatória.

MONTEBUGNOLI *et al.* (1996) realizaram um estudo transversal com o objetivo de investigar a prevalência e o papel de uma série de variáveis, sobre o crescimento gengival em pacientes com transplantes de coração. Foram avaliados 39 pacientes que não receberam nenhuma droga adicional além da ciclosporina que pudesse afetar o crescimento gengival. Os parâmetros clínicos utilizados para a análise foram: índice de placa, índice gengival, índice de hiperplasia, profundidade de sondagem. Os dados deste estudo mostraram uma prevalência de crescimento gengival em pacientes com transplantes de coração em cerca de 28%. Os resultados não conseguiram mostrar uma correlação significativa entre crescimento gengival e as variáveis: idade, sexo, dosagem de CsA, nível de CsA no sangue e índice de placa.

NIEH *et al.* em 1996 realizaram um estudo para avaliar as características histopatológicas dos tecidos periodontais de ratos expostos a ciclosporina-A (CSA). Foram utilizados 60 ratos divididos em dois grupos. O grupo teste recebeu CSA em uma dosagem de 30mg/kg misturada em óleo mineral por seis semanas e o grupo controle recebeu apenas óleo mineral durante o mesmo período. A cada 2 semanas, um número de 10 ratos de cada grupo era sacrificado. As alterações nas dimensões gengivais foram avaliadas através de modelos de gesso obtidos da região de incisivos superiores e inferiores. Cortes horizontais, sagitais e frontais foram obtidos destas regiões para a análise histológica. Nos resultados observou-se que as dimensões nas regiões de incisivo aumentaram significativamente nos ratos expostos a CSA. A análise histológica revelou tecido de granulação na interface dente – gengiva e uma irregular superfície óssea nos alvéolos dentais nos animais do grupo teste. Os autores concluíram que os tecidos periodontais dos ratos do grupo teste tiveram alterações significantes em relação ao grupo controle.

THOMASON *et al.* (1996), nesta pesquisa, avaliaram grupos de pacientes transplantados que foram medicados com ciclosporina ou combinação de ciclosporina e bloqueadores de canais de cálcio. Os resultados mostraram que o crescimento gengival foi mais marcante nas faces vestibulares e linguais. Não houve diferença estatística entre o crescimento tecidual nas regiões superiores ou inferiores. Um crescimento gengival mais severo foi observado na maioria das vezes na região de canino. O crescimento na região de incisivos foi significativamente menor que na região de canino e foi similar nas regiões de pré-molar e molar. Embora os índices placa e inflamação gengival terem sido elevados nos pacientes com crescimento tecidual, a distribuição não pôde explicar esta observação.

PILATTI & SAMPAIO (1997) avaliaram a influência do controle químico de placa, usando aplicações tópicas de clorexidina a 0,12% em crescimento gengival induzido por drogas. Foram utilizados 40 ratos divididos em quatro grupos. O primeiro grupo serviu como grupo controle negativo, no segundo foi administrada 10mg/kg em doses diárias, o terceiro recebeu aplicação de clorexidina a 0,12% na superfície vestibular dos molares direitos e o quarto grupo recebeu um tratamento combinado de ciclosporina e clorexidina. A análise histométrica revelou um aumento significativo na área gengival vestibular no grupo que administrou-se ciclosporina em relação aos outros grupos após 21 dias. A espessura epitelial da gengiva vestibular aumentou significativamente no grupo em que foi utilizado ciclosporina comparado ao grupo controle. O grupo tratado com ciclosporina e clorexidina exibiu estatisticamente um menor crescimento gengival do que o grupo tratado apenas com ciclosporina.

SOMACARRERA *et al.* em 1997, realizaram uma pesquisa para avaliar a efetividade do tratamento periodontal sobre o crescimento gengival induzido pela ciclosporina. Foram acompanhados 80 pacientes com transplante de coração, pulmão e rim, tratados com ciclosporina por um período de 6 e 12 meses após o transplante. Do grupo inicial, 37 pacientes apresentaram crescimento gengival no sexto mês de tratamento, sendo estes divididos ao acaso em 3 grupos, na qual o primeiro recebeu limpeza profissional, o segundo, além limpeza profissional recebeu raspagem e alisamento radicular e o terceiro grupo não recebeu tratamento. Os 43 pacientes restantes foram divididos em dois grupos adicionais: o quarto grupo que não recebeu tratamento e o quinto

que recebeu apenas limpeza profissional. Os autores concluíram que a limpeza profissional foi eficiente na redução da gengivite e crescimento gengival induzido pela ciclosporina, a combinação com raspagem e alisamento radicular reforçaram a efetividade.

VARGA *et al.*, em 1998, realizaram um estudo para avaliar a condição periodontal antes e após o transplante renal. A condição periodontal de 35 pacientes foi examinada em duas ocasiões, enquanto aguardavam a realização do transplante e também 4-6, 10-12, 16 e 20 semanas pós-transplante. Os índices de placa, sangramento gengival e bolsa periodontal foram registrados em cada visita. Os pacientes foram divididos em três grupos: severo, pouco ou nenhum crescimento gengival após o transplante. Foi observado que todos os pacientes com crescimento gengival severo apresentavam evidências de hiperplasia gengival antes do transplante. Os autores concluíram que a ciclosporina parece ter uma resposta aumentada frente a uma hiperplasia fibrosa inflamatória nos casos severos de crescimento gengival pós-transplante. Em outros pacientes, a mesma reação pode permitir a ocorrência de uma atividade fibroblástica produzindo um leve crescimento gengival clinicamente visível.

Com o objetivo de investigar a contribuição individual de drogas, no crescimento gengival induzido por drogas em pacientes transplantados renais que fazem uso de agentes terapêuticos, WILSON *et al.* (1998) avaliaram 147 adultos de 19 a 84 anos e 60 jovens de 03 a 18 ano, sendo que destes grupos, 44% dos adultos e 27% das crianças tiveram crescimento gengival induzido por drogas. Os autores concluíram que o crescimento gengival induzido por drogas em pacientes transplantados renais é influenciado pela dosagem do medicamento e inúmeros componentes individuais, independentemente da presença de fatores clínicos locais.

Discussão

A ciclosporina (CsA) é um medicamento largamente usado na prevenção de rejeição de órgãos transplantados. Entre os vários efeitos colaterais que apresenta. O que desperta maior interesse para a Odontologia é o crescimento dos tecidos gengivais (DALEY & WYSOCKI, 1984; Mc GAW *et al.*, 1987; SEYMOUR & HEASMAN, 1988; SOMACARRERA *et al.*, 1994; WYSOCKI *et al.*, 1983).

O mecanismo de ação pelo qual a CsA causa

as alterações nos tecidos gengivais ainda permanece obscuro, várias são as hipóteses feitas no sentido de esclarecer seu modo de ação, no entanto, as opiniões entre os autores são muito divergentes. Muitos associam o crescimento gengival a fatores irritantes como placa, cálculo, excesso marginal de restaurações e respiração bucal (ADAMS & DAVIES, 1984; BARBER *et al.*, 1992; FISCHER & KLINGE, 1994; FRISKOPP & KLINTMALM, 1986; KING *et al.*, 1993; ROSS *et al.*, 1989; ROSTOCK *et al.*, 1986; SOMACARRERA *et al.*, 1994); porém alguns autores não encontraram uma associação tão forte destas alterações com tais fatores (BENNETT & CHRISTIAN, 1985; DALY, 1992; PERNU *et al.*, 1992; SEYMOUR *et al.*, 1987; MONTEBUGNOLI, 1996)

Estudos mostraram que a relação das alterações gengivais causadas pelo medicamento e os fatores irritantes locais permanecem ainda desconhecidos; acredita-se que a placa bacteriana seja um fator predisponente, porém, não suficiente para provocar resposta do tecido. Trabalhos mostram que há uma relação direta com a concentração plasmática da droga, pois há casos onde se obteve a solução do problema com a redução da dosagem (DALY, 1992; WILSON *et al.*, 1998). Muitos crêem que a resposta da gengiva frente à CsA seja um problema multifatorial onde estariam envolvidos os fatores irritantes locais como placa e cálculo, inflamação gengival, dosagem, concentração plasmática, níveis salivares e no fluído gengival e principalmente as susceptibilidade individual do paciente à droga, (BENNETT & CHRISTIAN, 1985; DALY *et al.*, 1986; FISCHER & KLINGE, 1994, Mc GAW *et al.*, 1987, SEYMOUR *et al.*, 1987; WILLIAMSON *et al.*, 1994; SOMACARRERA *et al.*, 1997).

A prevalência do crescimento gengival varia de acordo com os trabalhos, de 25% a 77%; esta grande variação se deve principalmente às diferentes metodologias usadas nestes estudos (FISCHER & KLINGE, 1994; KING *et al.*, 1993; PERNU *et al.*, 1992; SEYMOUR & SMITH, 1991; VARGA *et al.*, 1998; WILSON *et al.*, 1998). A prevalência e severidade parece ser maior em crianças e adolescentes; a maior predisposição pode ser devido a uma maior interação de fatores locais e gerais (hormônios sexuais, fibroblastos gengivais) com a CsA (DALEY *et al.*, 1986; HASSEL, 1993; SEYMOUR & HEASMAN, 1988). Existem trabalhos que mostram uma maior prevalência de cres-

cimento gengival em paciente idosos do que em jovens, provavelmente devido ao maior descuido destes nos procedimentos de controle de placa (SEYMOUR & SMITH, 1991). É relatada uma incidência maior em pacientes do sexo feminino e não há relatos em pacientes desdentados (FRISKOPP & KLINTMALM, 1986; TYLDESLEY & ROTTER, 1984).

O veículo pelo qual a droga é aplicada também é um fator que deve ser levado em consideração, pois quando a CsA é aplicada na forma líquida por via oral, a concentração média na saliva é 2867 η g/ml e quando administrada na forma de cápsula é de 5,4 η g/ml; a exposição dos tecidos bucais a CsA entre os intervalos da aplicação foi de aproximadamente 130 vezes maior quando a droga era administrada em líquido, indicando que o medicamento pode aderir à mucosa e à placa bacteriana (MODEÉR *et al.*, 1992).

O medicamento e seus subprodutos parecem ter ação direta sobre as subpopulações de fibroblastos, fazendo com que algumas proliferem e outras não, isso também está associado às variações individuais. Lipopolissacarídeo bacteriano em presença da CsA parece aumentar a atividade bem como o número de fibroblastos (BARBER *et al.*, 1992; BARTOLD, 1989; HASSEL, *et al.*, 1988; JACOBS *et al.*, 1990; Mc GAW & PORTER, 1988). Dados mostram que, embora muitos fibroblastos estejam presentes, existe uma grande quantidade de matriz extracelular e células inflamatórias. O termo hiperplasia freqüentemente visto é inadequado não havendo evidência de um aumento significativo do número de células (HERMMERLE & FRANK, 1993; MARIANI *et al.*, 1993; MARRIOTTI, 1993; ROSTOCK *et al.*, 1986; ZEBROWSKI *et al.*, 1994; ZEBROWSKI *et al.*, 1986).

As características histológicas do tecido gengival afetado pela CsA mostram um epitélio mais espesso que o normal, queratinizado e paraqueratinizado com cristas epiteliais profundas; tecido conjuntivo altamente vascularizado, com densas áreas colágenas, alterações mixomatosas, infiltrado inflamatório e exocitose (FRISKOPP & KLINTMALM, 1986; KITAMURA *et al.*, 1990; ROSTOCK *et al.*, 1986; NIEH *et al.*, 1996). Também foi visto no epitélio gengival, além das projeções, rugosidades em sua superfície semelhantes a cristais agulhados, representando o acúmulo da droga, acredita-se que as alterações no epitélio sejam

causadas inicialmente pela presença destes cristais (PISANTY *et al.*, 1990).

Com relação ao tratamento todos os autores concordam que os pacientes devam se submeter a uma adequada terapia periodontal básica, a clorexidina pode ser usada como um meio coadjuvante (PILLATTI & SAMPAIO 1997). A cirurgia periodontal deve ser indicada nos casos mais severos, devendo ser bem avaliada; a descontinuidade ou redução da dosagem de ciclosporina também deve ser levada em consideração (BENNETT & CHRISTIAN, 1985; CIANCIO *et al.*, 1991; DALEY & WYSOCKI, 1984; DALEY *et al.*, 1986; SEYMOUR & JACOBS, 1992; TYLDESLEY & ROTTER, 1984; TOMASON *et al.*, 1996; DARBAR *et al.*, 1996).

Considerações Finais

A partir desta revisão podemos concluir que:

- 1 - O uso da ciclosporina tenderá a crescer muito nos próximos anos devido aos avanços da Medicina. Portanto, é importante que todas as áreas ligadas à saúde estejam atentas aos possíveis efeitos colaterais que possam ocorrer.
- 2 - O crescimento gengival, efeito colateral diretamente relacionado com a Odontologia, é um problema que o Cirurgião Dentista deve saber reconhecer e, dentro das limitações, fornecer um tratamento adequado.
- 3 - O complexo mecanismo pelo qual a ciclosporina induz ao crescimento gengival ainda não está totalmente elucidado, sendo necessário mais investigações para o seu total esclarecimento.

Referências Bibliográficas

- ADAMS, D.; DAVIES, G. Gingival hyperplasia associated with cyclosporin-A: a report of two cases. *Br. Dent. J.*, 157(3): 89-90, 1984.
- BARBER, M. T.; SAVAGE, N. W.; SEYMOUR, G. J. The effect of cyclosporin and lipopolysaccharide on fibroblast: implications for cyclosporin-induced gingival overgrowth. *J. Periodontol.*, 63(5): 397-404, 1992.
- BARTOLD, P. M. Regulation of human gingival fibroblast growth and synthetic activity by cyclosporine-A in vitro. *J. Periodont. Res.*, 24(5): 314-21, 1989.
- BENNETT, J. A.; CHRISTIAN, J. M. Cyclosporine-induced gingival hyperplasia: case report and literature review. *J.A.D.A.*, 111(2): 272-3, 1985.
- CIANCIO, S. G.; BARTZ, N.; LAUCIELLO, F. R. Cyclosporine - induced gingival hyperplasia and chlorhexidine: a case report. *Int. J. Period. Rest. Dent.*, 11(3): 241-5, 1991.

- DALEY, T. D.; WYSOCKI, G. P. Cyclosporine therapy . It's significance to the periodontist. *J. Periodontol.*, 55(12): 708-12, 1984.
- DALEY, T. D.; WYSOCKI, G. P.; DAY, C. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 62(4): 417-21, 1986.
- DALY, C. G. Resolution of cyclosporin A (CsA)-induced gingival enlargement following reduction in CsA dosage. *J. Clin. Periodontol.*, 19(2): 143-5, 1992.
- DARBAR, U.R. *et al.* Combined treatment approach to gingival overgrowth due to drug therapy. *J. Clin. Periodontol.*, 23(10): 941-4, 1996.
- DELLILIERIS, G. L. *et al.* Light and electron microscopic study of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. *J. Periodontol.*, 57(12): 771-5, 1986.
- FISCHER, R. G.; KLINGE, B. Clinical and histological evaluation of ligature-induced periodontal breakdown in domestic ferrets immunosuppressed by cyclosporin-A. *J. Clin. Periodontol.*, 21(4): 240-9, 1994.
- FRISKOPP, J.; KLINTMALM, G. Gingival enlargement. A comparison between cyclosporine and azathioprine treated renal allograft recipients. *Swed. Dent. J.*, 10: 85-92, 1986.
- HASSEL, T. M. Tissue and cells of the periodontium. *Periodontol.* 2000, 3: 9-38, 1993.
- HASSEL, T.; *et al.* Fluorescence activated vital cell sorting of human fibroblast subpopulations that bind cyclosporin-A. *J. Dent. Res.*, 67: 273, Abst.1285, 1988.
- HERMMERLE, J.; FRANK, R. M. Short-term effect cyclosporin injections on experimental gingival inflammation in the rat. *J. Periodontol.*, 64(1): 24-8, 1993.
- JACOBS, D. *et al.* The effect of cyclosporin metabolite OL-17 on gingival fibroblast subpopulations. *J. Dent. Res.*, 69: 221, Abst.899, 1990.
- KING, G. N. *et al.* Gingival hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporin-A and calcium antagonists. *J. Clin. Periodontol.*, 20(4): 286-93, 1993.
- KITAMURA, K. *et al.* Gingival overgrowth induced by cyclosporin A in rats. *Archs. Oral. Biol.*, 35(6): 483-6, 1990.
- MARIANI, G. *et al.* Ultrastructural features of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. *J. Periodontol.*, 64(11): 1092-7, 1993.
- MARRIOTTI, A. The extracellular matrix of the periodontium: dynamic and interactive tissues. *Periodontol.* 2000, 3: 39-63, 1993.
- Mc.GAW, 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.*, 64(3): 293-7, 1987.
- Mc.GAW, T.; PORTER, H. Cyclosporine-induced gingival overgrowth: an ultrastructural stereologic study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 65(2): 186-90, 1988.
- MODEÉR, T. *et al.* Levels of cyclosporin-A (CsA) in saliva in children after oral administration of the mixture or in capsule form. *Scand. J. Dent. Res.*, 100(6): 366-70, 1992.
- MONTEBUGNOLI, L.; BERNARDI, F.; MAGELLI, C. Cyclosporin-a-induced gingival overgrowth in heart transplant patients. A cross-sectional study. *J. Clin. Periodontol.*, 23(9): 868-72, 1996.
- NIEH, S. *et al.* Histopathologic alterations of periodontium in cyclosporin – treated rats. Is the periodontium a target tissue for the drug? *J. Clin. Periodontol.*, 23(8): 730-6, 1996.
- PERNU, H. E. *et al.* Gingival overgrowth among renal transplant recipients related to immunosuppressive medication and possible background factors. *J. Periodontol.*, 63(6): 548-53, 1992.
- PILATTI, G. L.; SAMPAIO, J. E. C. The influence of chlorhexidine on the severity of cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *J. Periodontol.*, 68(9): 900-904, 1997.
- PISANTY, S. *et al.* Prolonged systemic administration of cyclosporin A affects gingival epithelium. *J. Periodontol.*, 61(2): 138-41, 1990.
- ROSS, P. J. *et al.* Effects of cyclosporin A on gingival status following liver transplantation. *J. Dent. Child.*, 56(1): 56-9, 1989.
- ROSTOCK, M. H.; FRY, H. R.; TURNER, J. E. Severe gingival overgrowth associated with cyclosporine therapy. *J. Periodontol.*, 57(5): 294-9, 1986.
- SEYMOUR, R. A., SMITH, D. G., ROGERS, S. R. The comparative effect of azathioprina and cyclosporin on some gingival health parameters of renal transplant patients. *J. Clin. Periodontol.*, 14(10): 610-3, 1987.
- SEYMOUR, R. A.; HEASMAN P. A. Drugs and the periodontium. *J. Clin. Periodontol.*, 15: 1-16, 1988
- SEYMOUR, R. A.; JACOBS, D. J. Cyclosporin and the gingival tissues. *J. Clin. Periodontol.*, 19(1): 1-11, 1992.
- SEYMOUR, R. A.; SMITH, D. G. The effect of a plaque control programme on the incidence and severity of cyclosporin induced gingival changes. *J. Clin. Periodontol.*, 18(2): 107-10, 1991.
- SOMACARRERA, M. L. *et al.* Factors related to incidence and severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth in transplant patients. A longitudinal study. *J. Periodontol.*, 65(7): 671-5, 1994.
- SOMACARRERA, M.L. *et al.* Effectiveness of periodontal treatments on cyclosporine – induced gingival overgrowth in transplant patients. *Br. Dent. J.*, 183(3): 89-94, 1997.
- THOMASON, J. M.; SEYMOUR R. A.; RICE, N. The prevalence and severity of cyclosporin and nifedipina induced gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.*, 20(1): 37-40, 1993.
- THOMASON, J. M. *et al.* The distribution of gingival overgrowth in organ transplant patients. *J. Clin. Periodontol.*, 23(4): 367-71, 1996.
- TYLDESLEY, W. R.; ROTTER, E. Gingival hyperplasia induced by cyclosporin-A. *Br. Dent. J.*, 157(9): 305-9, 1984.
- VARGA, E.; LENNON, M. A.; MAIR, L. H. Pre-transplant gingival hyperplasia predicts severe cyclosporin – induced gingival overgrowth in renal transplant patients. *J. Clin. Periodontol.*, 25(3): 225-30, 1998.
- WILLIAMSON, M. S. *et al.* Cyclosporine A upregulates interleukin-6 gene expression in human gingiva: Possible mechanism for gingival overgrowth. *J. Periodontol.*, 65(10): 895-903, 1994.
- WILSON, R.F. *et al.* Contribution of individual drugs to gingival overgrowth in adult and juvenile renal transplant patients treated with multiple therapy. *J. Clin. Periodontol.*, 25(6): 457-64, 1998.
- WYSOCKI, G. P. *et al.* Fibrous hyperplasia of the gingiva: A side effect of cyclosporin A therapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 55(3): 274-8, 1983.
- ZEBROWSKI, E. J. *et al.* Comparative metabolism of ³H-glucosamine by fibroblast populations exposed to cyclosporine. *J. Periodontol.*, 65(6): 565-67, 1994.
- ZEBROWSKI, E. J.; SINGER, D. L.; BRUNKA, J. R. Cyclosporin-A, nifedipine and phenytoin: comparative effects on gingival fibroblast metabolism. *J. Dent. Res.*, 65: 331, Abst.1456, 1986.

Recebido em: 21/10/99

Aceito em: 19/04/99