

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE MINAS GERAIS

Faculdade de Odontologia

PREVALÊNCIA, GRAVIDADE E VARIÁVEIS DE RISCO  
ASSOCIADAS AO AUMENTO GENGIVAL EM  
INDIVÍDUOS TRANSPLANTADOS RENAIIS TRATADOS  
COM TACROLIMUS NA AUSÊNCIA DE BLOQUEADORES  
DE CANAIS DE CÁLCIO

ERIKA STORCK CEZÁRIO

ERIKA STORCK CEZÁRIO

PREVALÊNCIA, GRAVIDADE E VARIÁVEIS DE RISCO ASSOCIADAS AO AUMENTO  
GENGIVAL EM INDIVÍDUOS TRANSPLANTADOS TRATADOS COM TACROLIMUS NA  
AUSÊNCIA DE BLOQUEADORES DE CANAIS DE CÁLCIO

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado  
da Faculdade de Odontologia da Pontifícia  
Universidade Católica de Minas Gerais, como pré-  
requisito para obtenção do título de Mestre em  
Clínicas Odontológicas com ênfase em Periodontia.

Orientador: Prof. Dr. Elton Gonçalves Zenóbio

BELO HORIZONTE  
2006

FICHA CATALOGRÁFICA  
Elaborada pela Biblioteca da  
Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

C425p Cezário, Erika Storck  
Prevalência, gravidade e variáveis de risco associadas ao aumento gengival em indivíduos transplantados renais tratados com tacrolimus na ausência de bloqueadores de canais de cálcio / Erika Storck Cezário. – Belo Horizonte, 2006.  
85f.

Orientador: Éltton Gonçalves Zenóbio  
Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Programa de Pós-Graduação em Odontologia  
Bibliografia.

1. Hiperplasia gengival. 2. Transplante de rim. 3. Tacrolimo. 4. Bloqueadores dos canais de cálcio. I. Zenóbio, Éltton Gonçalves. II. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. III. Título.

CDU: 616.311.2



FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
Coordenação do Programa de Mestrado em Odontologia

PUC Minas

**PREVALÊNCIA, GRAVIDADE E VARIÁVEIS DE RISCO ASSOCIADAS AO AUMENTO GENGIVAL EM INDIVÍDUOS TRANSPLANTADOS RENAIIS TRATADOS COM TACROLIMUS NA AUSÊNCIA DE BLOQUEADORES DE CANAIS DE CÁLCIO.**

**ÉRIKA STORCK CEZÁRIO**

**ORIENTADOR:** Prof. Dr. Elton Gonçalves Zenóbio

**COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA:**

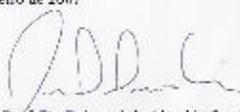
- 1- Prof. Dr. José Dináquio do Carmo - UFPA
- 2- Prof. Dr. Elton Gonçalves Zenóbio - PUC MINAS
- 3- Prof. Dr. Rodrigo Villarain Soares - PUC MINAS

**DATA DA APRESENTAÇÃO E DEFESA:** 20 de dezembro de 2006

A dissertação, nesta identificada, foi aprovada pela Banca Examinadora

Belo Horizonte, 18 de janeiro de 2007

  
Prof. Dr. Elton Gonçalves Zenóbio  
Orientador

  
Prof. Dr. Roberto de Almeida Cruz  
Coordenador Geral dos Programas  
de Mestrado em Odontologia

## **DEDICATÓRIA**

A Deus,

Que nos conceda, a cada dia, uma página de vida nova no livro do tempo.

Aos meus pais,

“Pai e mãe, ouro de mina.

Tocarei em seus nomes para poder falar de amor”

Á minha querida Tia Zilda,

“Persistir, insistir e nunca desistir”.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus,

“Em todos os momentos Você se fez presente  
E eu sinto que em meu gesto existe Teu gesto  
E em minha voz a Tua voz”

Aos meus pais Woness e Marilda,

“Obrigada por vocês existirem

E por serem quem são:

Mais que pais biológicos.

Obrigada pela dedicação,

Pela amizade, pelo companheirismo.

Obrigada pela vida

E pelo orgulho que é ter nascido de vocês.

Obrigada pelos ensinamentos, pelos sermões,

Pelos castigos, pelas palmadas e,

Principalmente pelos exemplos.

Eles são valiosíssimos.

Obrigada pelos agrados

E principalmente pelos desagradados.

Assim, eu pude ver que na vida

Nem tudo é como a gente quer.

Aprendi a ter limites,  
A ser mais gente.  
Obrigada pelas preocupações.  
Obrigada pela caminhada, pela luta, pela lida.  
Aprendi com vocês a ter coragem,  
A não desanimar, a saborear a vitória.  
Obrigada pelas mãos entrelaçadas na minha, dando-me confiança,  
Na certeza de estar indo por caminhos seguros  
E na certeza de que terei sempre onde amparar caso eu tropece.  
Obrigada por tudo que vocês planejaram e fizeram,  
Por tudo que planejaram e não fizeram  
E pelo que fizeram sem planejar.  
Obrigada pelas renúncias...  
Perdão por tudo que fiz,  
Por tudo que não fiz  
E pelo que pensei em fazer  
Deus abençoe vocês  
E me abençoe também  
Dando-me a alegria  
De tê-los por muito tempo ainda”

Ao Professor Dr. Fernando de Oliveira Costa

Não há como transmitir em palavras o meu reconhecimento e gratidão. Somente seres humanos excepcionais suscitam idéias e ações generosas.

Ao Professor Dr. Elton Gonçalves Zenóbio

Pelo apoio, incentivo ao crescimento profissional e confiança depositada.

Ao Professor Dr. Rodrigo Villamarin Soares

Pela transmissão de valiosos conhecimentos.

À minha irmã Ludmila,

Por sua companhia, torcida e apoio durante a jornada.

Aos meus familiares,

Pelo apoio e incentivo constantes.

À Tia Zilda,

Com você aprendi que o caminho a ser trilhado para a evolução depende de amor, desprendimento e busca pelo aperfeiçoamento. Saiba que sentimos sua falta, mas temos a certeza que sua missão foi cumprida. Meu reconhecimento e respeito não pela pessoa que você foi, mas pela pessoa que nos planos superiores continua a ser.

À minha prima Luciana,

Pelo apoio e ajuda na formatação.

Aos amigos Alexandre, Sandra, Zaira, Deise, Jacqueline, Jorge e Maria Helena,

Por compreenderem as inúmeras ausências.

À amiga Vânia Grossi,

Minha “mãe” em Belo Horizonte e amiga em todos os momentos. Não esquecerei a generosidade. Sem sua preciosa ajuda, esta conquista não seria possível.

À amiga Lêda Lima

Por estender as mãos amigas em diversos momentos. O meu eterno reconhecimento, gratidão e respeito.

Aos amigos Raphael, Ricardo, Thiago e Aparecida,

Pela acolhida carinhosa e momentos alegres compartilhados.

À equipe da Unidade de Transplantes do Hospital Felício Rocho,

Pela presteza e colaboração.

Aos amigos Luís Cota, Fernanda Mafra e Sérgio Diniz,

Pelo desprendimento e valioso auxílio.

Aos pacientes da Unidade de Transplantes do Hospital Felício Rocho,

Sua disponibilidade tornou possível a realização deste trabalho.

Aos amigos do mestrado,

Pela convivência harmoniosa e a troca de conhecimento.

Ao Professor Dr. Roberval de Almeida Cruz,

Pela competência e atenção.

Às secretárias Angélica e Silvânia,

Pelo carinho e atenção dispensados.

Aos mestres,

A vocês que possuem o dom de ensinar e transmitiram o segredo da caminhada.

“Quantas vezes nós pensamos em desistir, deixar de lado o ideal e os sonhos. Quantas vezes batemos em retirada, com o coração amargurado pela injustiça. Quantas vezes sentimos o peso da responsabilidade, sem ter com quem dividir. Quantas vezes sentimos solidão, mesmo cercados de pessoas. Quantas vezes falamos sem sermos notados. Quantas vezes lutamos por uma causa perdida. Quantas vezes voltamos para a casa com a sensação de derrota. Quantas vezes aquela lágrima teima em cair justamente na hora que precisamos parecer fortes. Quantas vezes pedimos a Deus um pouco de força, um pouco de luz. E a resposta vem, seja lá como for, um sorriso, um olhar cúmplice, um cartãozinho, um bilhete, um gesto de amor. E a gente insiste. Insiste em prosseguir, em acreditar, em transformar, em dividir, em estar, em ser. E Deus insiste em nos abençoar, em nos mostrar o caminho, aquele mais difícil, mais complicado, mais bonito. E a gente insiste em seguir, por ter uma missão, ser feliz”.

Lídia Clara Román

## RESUMO

O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência do aumento gengival em indivíduos transplantados renais sob regime de manutenção na Unidade de Transplantes do Hospital Felício Rocho, em Belo Horizonte, Minas Gerais, tratados com tacrolimus na ausência de bloqueadores de canais de cálcio e investigar o efeito de variáveis de risco potenciais relacionadas a esta alteração. Para tanto, a amostra final foi constituída de 112 indivíduos. O aumento gengival foi avaliado de acordo com o método proposto por Costa *et al* (2006). Dados farmacológicos e demográficos bem como os índices de sangramento papilar e de placa também foram coletados. Os resultados obtidos demonstraram que o aumento gengival clinicamente significativo esteve presente em 12,5% dos indivíduos examinados. Na análise de regressão univariada as variáveis de risco encontradas foram os índices de sangramento papilar e de placa, uso prévio de ciclosporina e dose de azatioprina. No modelo de regressão final, estas mesmas variáveis foram consideradas de risco, com exceção do índice de placa. Adicionalmente, no modelo de regressão final, o tempo de transplante também figurou como variável de risco associada ao aumento gengival. Concluiu-se que o aumento gengival induzido por tacrolimus na ausência de bloqueadores de canais de cálcio representa um problema significativo nos indivíduos examinados.

Palavras-chave: transplante, aumento gengival, tacrolimus, bloqueadores de canais de cálcio

## **ABSTRACT**

The aim of this study was to determine the prevalence of gingival overgrowth in renal transplant recipients treated with tacrolimus in the absence of calcium channel blockers and to investigate the effect of potential risk variables related to this alteration. All renal transplant subjects were under maintenance regimen at the organ transplant unit at Felício Rocho Hospital, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. The final sample contained 112 subjects. Gingival overgrowth was assessed according to the method proposed by Costa *et al* (2006). Pharmacological and demographical data as well as papillary bleeding index and plaque index were collected. The results obtained demonstrated that clinically significant gingival overgrowth was present in 12.5% of the subjects. The risk variables observed in the univariate regression model were papillary bleeding index, plaque index, previous use of cyclosporine and azathioprine dosage. In the final regression model these same variables were considered as risk factors with exception of the plaque index. Additionally, in the final regression model transplant duration figured as a risk variable associated to gingival overgrowth. In conclusion, gingival overgrowth induced by tacrolimus in the absence of calcium channel blockers represents a significant problem for this group of individuals.

Key-words: transplant, gingival overgrowth, tacrolimus, calcium channel blockers

### **LISTA DE TABELAS**

TABELA 1	Concordância Kappa	40
TABELA 2	Variáveis demográficas, periodontais e farmacológicas em indivíduos transplantados agrupados de acordo com a presença de AG clinicamente significativo	42
TABELA 3	Análise univariada – Gravidade do AG nos indivíduos transplantados	44
TABELA 4	Análise de regressão multivariada	46

### **LISTA DE GRÁFICOS**

GRÁFICO 1	Caracterização dos indivíduos quanto ao gênero	41
GRÁFICO 2	Caracterização dos indivíduos quanto ao AG	41
GRÁFICO 3	Variáveis associadas ao TAC em indivíduos medicados ou não com AZA	48
GRÁFICO 4	Variáveis associadas ao TAC em indivíduos medicados ou não com PRED	48

## LISTA DE SIGLAS

AAP	Academia Americana de Periodontologia (American Academy of Periodontology)
AG	Aumento gengival
AZA	Azatioprina
BCC	Bloqueadores de canais de cálcio
CsA	Ciclosporina A
DEF	Dicionário de Especialidades Farmacêuticas
FGF	Fator de crescimento de fibroblasto (fibroblast growth factor)
IC	Inibidores de calcineurina
IL	Interleucina
IP	Índice de placa
ISP	Índice de sangramento papilar
MMF	Micofenolato mofetil
PRED	Prednisolona
SRL	Sirolimus
TAC	Tacrolimus
TGF - $\beta$ 1	Fator de crescimento transformador beta 1 (Transforming Growth Factor)
TNF - $\beta$ 1	Fator de necrose tumoral beta 1 (Tumor $\beta$ 1 factor necrosis)

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo geral	19
2.2 Objetivos específicos	19
3. REVISÃO DE LITERATURA	20
3.1 Aumento gengival induzido por drogas	20
3.2 AG e CsA	22
3.3 TAC	24
3.3.1 Dosagem e concentração sérica do TAC	25
3.3.2 Esquemas de administração com outras drogas	26
3.3.3 Efeitos colaterais do TAC	27
3.4 TAC e o AG	27
3.4.1 Mecanismos associados ao AG induzido por TAC	30
3.5 Uso de TAC associado a BCC	32
4. METODOLOGIA	34
4.1 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	34
4.2 AMOSTRA DO ESTUDO	34
4.2.1 Critérios de inclusão	35
4.2.2 Critérios de exclusão	35
4.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA	35
4.3.1 Estrutura do exame	35
4.4 EXAME CLÍNICO	36
4.4.1 Índice de placa	36
4.4.2 Índice de sangramento papilar	37
4.4.3 Índice de AG	37
4.5 DADOS FARMACOLÓGICOS	38
4.6 CONCORDÂNCIA INTRA-EXAMINADOR	39
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	39
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
5.1 ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA INTRA-EXAMINADOR	40
5.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	40
5.2.1 Gênero	40
5.3 VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS, PERIODONTAIS E FARMACOLÓGICAS DE ACORDO COM A PRESENÇA DE AG CLINICAMENTE SIGNIFICATIVO	41
5.3.1 Variáveis de risco no modelo de regressão multivariado	46
6. CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS	52
ANEXOS	60
APÊNDICES	63

## 1. INTRODUÇÃO

O transplante de órgãos tornou-se um procedimento consolidado na prática médica e o número de cirurgias tem aumentado consideravelmente nos últimos anos devido ao desenvolvimento de regimes imunossupressores que visam reduzir os problemas inerentes à rejeição (HALLORAN, 2000).

Muitas drogas imunossupressoras são utilizadas no tratamento de pacientes transplantados. Dentre elas destacam-se a ciclosporina, o tacrolimus e, mais recentemente, o sirolimus (DERVAUX *et al*, 2005; RIBES *et al*, 2005).

Os regimes podem ser constituídos por um único agente terapêutico ou por múltiplos agentes, mas que, normalmente podem levar ao desenvolvimento de vários efeitos colaterais, de particular interesse o aumento gengival (RATEITSCHAK-PLÜSS *et al*, 1983; DIEKMANN *et al*, 2001; NISHIDA *et al*, 2001; CAMPISTOL, 2003; THOMASON, SEYMOUR, ELLIS, 2005).

Um dos imunossupressores mais utilizados para prevenir a rejeição de órgãos transplantados é a ciclosporina e apesar do desenvolvimento de outros imunossupressores, ela ainda permanece como uma opção na prevenção de rejeição de transplantes de órgãos sólidos (DUNN *et al*, 2001).

A ciclosporina foi descoberta na década de 1970 e seu uso como droga imunossupressora ocorreu em 1978, revolucionando o campo de transplante de órgãos (CALNE *et al*, 1981).

O mecanismo de ação dá-se por meio de sua ligação com a ciclofilina, formando um complexo imunossupressor. Este complexo une-se então à calcineurina, causando a inativação desta. Isto resulta na inibição da habilidade da calcineurina de defosforilar a subunidade citoplasmática do fator nuclear de ativação da célula T. Tal inibição bloqueia a translocação do núcleo, o que é necessário para a transcrição dos genes de citocina, principalmente o gene da

interleucina-2. A ciclosporina também apresenta pequena ação sobre os linfócitos B, tornando o indivíduo apenas parcialmente imunossuprimido, isto é, sua resposta humoral é preservada (LIU *et al*, 1992). Geralmente é utilizada em combinação com outras drogas tais como a azatioprina e a prednisolona (DUNN *et al*, 2001).

Dentre os efeitos colaterais desencadeados por este medicamento, destaca-se o aumento gengival (RATEITSCHAK-PLÜSS *et al*, 1983; THOMASON, SEYMOUR, RICE, 1993; SEYMOUR, ELLIS, THOMASON, 2000; TACK & ROGERS, 2002).

Estudos acerca da prevalência do aumento gengival induzida pela ciclosporina apontam para números que variam entre 25% a 81% (SEYMOUR & JACOBS, 1992; THOMASON, SEYMOUR, ELLIS, 2005). As dificuldades na interpretação destes resultados são devidas, pelo menos em parte, às diferenças nos critérios usados para mensurar esta alteração (THOMASON, SEYMOUR, RAWLINS, 1992).

O advento de novos imunossuppressores como o tacrolimus e o sirolimus proporcionaram a equipe médica alternativas à terapia com ciclosporina (ARTZ *et al*, 2004; CABEZÓN *et al*, 2005; MORALES *et al*, 2005).

O tacrolimus foi introduzido como agente imunossupressor em 1987 e sua farmacodinâmica é muito similar à da ciclosporina, sendo também categorizado como um inibidor de calcineurina (HARDINGER *et al*, 2004).

O tacrolimus levou a uma redução na incidência de rejeição aguda e crônica dos transplantes e, conseqüentemente, uma elevação nas taxas de sobrevivência tanto do paciente quanto do órgão transplantado (MORALES *et al*, 2005).

Assim como a ciclosporina, o tacrolimus apresenta efeitos colaterais, entre eles o aumento gengival. Todavia, alguns autores sugerem que o aumento gengival observado em indivíduos

medicados com o tacrolimus é menos prevalente e de menor gravidade quando comparado a ciclosporina (ELLIS *et al*, 2004a; COSTA *et al*, 2006).

Um grande número de indivíduos transplantados é medicado com bloqueadores de canais de cálcio a fim de diminuir a nefrotoxicidade causada pelos imunossupressores (KOTHARI *et al*, 2004) e o uso concomitante com as drogas imunossupressoras parece ter um efeito sinérgico, levando a um aumento na prevalência e na gravidade deste aumento gengival (JAMES *et al*, 2001; McKAIG, KELLY, SHAW, 2002; ELLIS *et al*, 2004a).

Contudo, o número de pesquisas comparando a prevalência do aumento gengival induzido por tacrolimus, associado ou não a outros medicamentos é limitado e a relação entre as variáveis farmacológicas, demográficas e periodontais na patogênese e desenvolvimento desta alteração permanecem obscuros. Neste sentido, o objetivo do presente estudo foi determinar a prevalência do aumento gengival em indivíduos transplantados renais tratados com tacrolimus na ausência de bloqueadores de canais de cálcio e investigar o efeito de variáveis de risco potenciais associadas ao aumento gengival nestes indivíduos.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Determinar a prevalência do AG induzido por TAC na ausência de BCC em indivíduos transplantados renais.

### **2.2 Objetivos específicos**

- a. Determinar a gravidade do AG induzido por tacrolimus em indivíduos transplantados renais na ausência de BCC.
- b. Investigar o efeito das variáveis periodontais ISP e IP no AG.
- c. Investigar o efeito das variáveis farmacológicas AZA, PRED, dose e concentração de TAC no AG.
- d. Investigar o efeito das variáveis gênero, idade e tempo de transplante no AG.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 AUMENTO GENGIVAL INDUZIDO POR DROGAS

O aumento gengival (AG) representa uma importante reação adversa associada a três categorias de drogas: os anticonvulsivantes, os bloqueadores de canais de cálcio (BCC) e os imunossupressores. Apesar do efeito farmacológico destes medicamentos ser diferente nos diversos tecidos-alvo primários, pesquisas indicam que eles atuam de maneira similar no tecido conjuntivo gengival (MISSOURIS *et al*, 2000; AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY - AAP, 2004; MIRANDA *et al*, 2005).

A prevalência desta alteração varia entre as drogas e uma diversidade de fatores de risco tem sido identificada (SEYMOUR, ELLIS, THOMASON, 2000; SEYMOUR, 2006).

A presença do AG pode interferir na fala, mastigação e estética, constituindo um problema significativo não só para o indivíduo como para os profissionais da área odontológica. Ao lado disso, o AG apresenta uma alta taxa de recorrência relacionada ao uso crônico dos medicamentos citados e da persistência dos fatores de risco (MAVROGIANNIS *et al*, 2006).

A introdução da ciclosporina (CsA) como agente imunossupressor proporcionou uma reviravolta na prática médica de transplante de órgãos, elevando a taxa de sobrevivência dos pacientes transplantados de 60% para 90% (HALLORAN, 2000).

O primeiro relato de caso na literatura odontológica acerca do AG induzido pela CsA foi realizado por Rateitschak-Plüss no início da década de 1980 (RATEITSCHAK-PLÜSS *et al*, 1983).

A partir de então, vários trabalhos têm confirmado o papel da CsA na patogênese do AG (SAVAGE, SEYMOUR, ROBINSON, 1987; SEYMOUR, 1991; THOMASON, KELLY, SEYMOUR, 1996; WRIGHT, WELBURY, HOSEY, 2005).

O desenvolvimento de outras drogas como alternativa ao tratamento com a CsA representou um avanço na terapia imunossupressora. Estudos têm reportado que a modificação da terapia imunossupressora baseada na CsA para o tacrolimus (TAC) ou sirolimus (SRL) pode ser realizada com sucesso, particularmente no tocante à melhora da função renal, pressão sanguínea e tolerância à glicose (DIEKMANN *et al*, 2001; NISHIDA *et al*, 2001; SINDHI *et al*, 2001; CAMPISTOL, 2003; ALMEIDA *et al*, 2005; MORALES *et al*, 2005).

Apesar de algumas pesquisas demonstrarem que o AG induzido pelo TAC é de menor gravidade quando comparado a CsA, ele ainda representa uma questão de grande relevância (ELLIS *et al*, 2004a, COSTA *et al*, 2006).

Há na literatura uma escassez de trabalhos relacionando AG induzido por SRL. O único estudo disponível é o de Groth *et al* (1999) comparando diversos efeitos colaterais provocados pela CsA e o SRL, dentre eles o AG. No grupo tratado com CsA composto por 42 indivíduos transplantados, 10% apresentaram AG enquanto no grupo tratado com SRL (41 indivíduos) não foi observado AG.

Não somente a CsA, como também o TAC e o SRL podem ser utilizados em combinação com outras drogas, dentre elas, a azatiopina (AZA), a prednisolona (PRED) e os BCC (van HOOFF *et al*, 1999; DUNN *et al*, 2001).

Pesquisas têm apontado que a utilização destes fármacos associados aos imunossupressores, principalmente a CsA e o TAC podem levar a um aumento na prevalência e gravidade do AG (THOMASON, SEYMOUR, ELLIS, 2005; COSTA *et al*, 2006).

### 3.2 AUMENTO GENGIVAL E CICLOSPORINA

O AG resultante do uso da CsA é um dos efeitos colaterais mais prevalentes e vem sendo reportado na literatura desde o início dos anos 80, podendo afetar de 25% a 81% dos indivíduos que estão sob esta terapia imunossupressora. Existem autores que relatam uma prevalência de AG de 100% nos indivíduos tratados (CALNE *et al*, 1981; RATEITSCHAK-PLÜSS *et al*, 1983; SAVAGE, SEYMOUR, ROBINSON, 1987; SEYMOUR, 1991; WILSON *et al*, 1998; WRIGHT, WELBURY, HOSEY, 2005).

O AG inicia-se preferencialmente na região da papila e comumente se restringe à mucosa ceratinizada inserida, mas pode se estender coronalmente e interferir na oclusão, mastigação e fonação além de causar prejuízo estético. Afeta predominantemente indivíduos mais jovens (crianças e adolescentes) e tem predileção pela parte anterior da maxila e mandíbula (THOMASON, KELLY, SEYMOUR, 1996; WRIGTH, WELBURY, HOSEY, 2005).

O AG começa entre quatro a seis semanas após a introdução da terapia com o imunossupressor e não ocorre em áreas edêntulas (SOMACARRERA *et al*, 1994; MELLER *et al*, 2002).

A principal característica histopatológica do AG induzido pela CsA é a presença de tecido conjuntivo fibrótico com vários níveis de inflamação associado à hiperplasia do epitélio gengival. Há um aumento no número de fibroblastos, os quais exibem características de síntese e secreção ativas. O surgimento de novos vasos sanguíneos é evidente e abundância de substância fundamental amorfa é relatada (SPOLIDORIO, SPOLIDORIO, HOLZHAUSEN, 2004; SEYMOUR, 2006).

Segundo Rateitschak-Plüss *et al* (1983), a CsA atua como um importante co-fator na patogênese dessa alteração gengival.

James *et al* (2000a) avaliaram a prevalência do AG em 135 indivíduos transplantados tratados com CsA e anlodipina ou nifedipina. Os resultados obtidos demonstraram que 72% dos indivíduos tratados com CsA e anlodipina apresentaram AG enquanto no grupo tratado com CsA e nifedipina 53% dos indivíduos exibiram tal aumento. Os autores concluíram que o uso de nifedipina combinada com a CsA pode reduzir a incidência de AG quando comparado ao esquema de administração conjunto anlodipina e CsA.

Em um estudo realizado por Montebugnoli, Servidio e Bernardi (2000) em 21 indivíduos que se submeteram a transplante cardíaco, a prevalência de AG foi de 33% seis meses após o início da terapia com CsA. Já Aimetti, Romano e Debernardi (2005) encontraram uma prevalência de 85,71%.

Pesquisas realizadas em modelos animais verificaram uma prevalência de 100% (BOLZANI *et al*, 2000; MELLER *et al*, 2002).

Estas variações na susceptibilidade individual dependem de variáveis como idade, gênero, predisposição genética, mudanças imunológicas, uso concomitante de outras drogas, presença de doenças sistêmicas, nível de controle de placa, propriedades farmacocinéticas do medicamento e presença de AG pré-transplante. Efeitos dose-dependentes também têm sido relatados (SEYMOUR & JACOBS, 1992; SEYMOUR, ELLIS, THOMASON, 2000; THOMAS *et al*, 2001; AFONSO *et al*, 2003; THOMASON, SEYMOUR, ELLIS, 2005).

O padrão de desenvolvimento do AG pode alcançar um estado de equilíbrio durante o primeiro ano de uso da CsA. Entretanto, modificações na terapia ou na condição sistêmica do indivíduo podem resultar em alterações nos tecidos gengivais (SEYMOUR, THOMASON, ELLIS, 1996; SEYMOUR, ELLIS, THOMASON, 2000).

### 3.3 TACROLIMUS

O TAC, uma molécula macrolídea, também conhecida como FK506, vem sendo usado como agente imunossupressor desde o final da década de 80 e representa uma alternativa à terapia com CsA (BIERER *et al*, 1990). Sua estrutura é análoga à de outro agente imunossupressor, o SRL, apesar destas drogas apresentarem mecanismos de ação e perfis de segurança totalmente diferentes (CAMPISTOL, 2003).

A farmacodinâmica do TAC é muito similar à da CsA. O TAC liga-se à proteína FKBP-12, formando um complexo. Este, por sua vez, une-se então a calcineurina e inibe a ocorrência de eventos cálcio-dependentes. Isto leva a uma redução da transcrição genética da interleucina-2 (IL-2), o que impede a ativação do linfócito T, principalmente o linfócito T *helper* tipo 2. Ao lado disso, ocorre ativação da síntese de óxido nítrico, degranulação celular e apoptose. O TAC também potencializa a ação de glucocorticóide, da progesterona e do fator de necrose tumoral – beta 1 (TNF- $\beta$ 1) (CAMPISTOL, 2003).

Devido a esse mecanismo de ação, O TAC, assim como a CsA, é classificado como um inibidor de calcineurina (IC) (HARDINGER *et al*, 2004).

Diferentemente da CsA, a absorção do TAC não é influenciada pela bile, o que representa uma vantagem particular desta droga no transplante hepático. Sua concentração máxima é alcançada entre 30 a 60 minutos e sua meia-vida varia entre 12 a 16 horas (van HOOFF *et al*, 1999).

Em relação à concentração sanguínea do TAC, níveis entre 10 e 20ng/ml são considerados satisfatórios após o transplante. Concentrações menores que 10ng/ml estão associadas a um risco aumentado de rejeição aguda. Exposição a concentrações maiores que

20ng/ml elevam o risco de desenvolvimento de efeitos colaterais (UNDRE, STEVENSON, SCHÄFER, 1999).

O TAC apresenta uma capacidade imunossupressora 10 a 100 vezes maior que a CsA e pode ser usado como alternativa efetiva a esta última droga tanto na terapia primária quanto na terapia de resgate de transplantes renais e hepáticos (van HOOFF *et al*, 1999).

Artz *et al* (2004) relatam que o TAC pode ser a droga de escolha para a maioria dos indivíduos que se submeteram a transplante renal e que necessitam de regimes imunossupressores a base de IC. Segundo eles, este medicamento apresenta efeito benéfico sobre a função renal além de melhorar o perfil de risco cardiovascular.

### **3.3.1 Dosagem e concentração sérica do TAC**

De acordo com Hardinger *et al* (2004) o TAC pode ser ingerido de forma segura e eficaz uma vez ao dia por indivíduos que apresentam baixo risco de rejeição, isto é, sem história de rejeição aguda, função renal estável por pelo menos seis meses desde o transplante e que não sejam diabéticos. Esquemas de administração por duas vezes ao dia também têm sido sugeridos. Para indivíduos adultos transplantados renais, a dose recomendada é de 0,20mg/kg/dia enquanto para transplantados hepáticos a dose deve ser de 0,10 - 0,15mg/kg/dia. Crianças devem receber doses entre 0,15 a 0,20mg/kg/dia. É interessante destacar que indivíduos melanodermas podem requerer doses mais elevadas para alcançar concentrações sanguíneas comparáveis às obtidas em indivíduos leucodermas (van HOOFF *et al*, 1999).

Segundo van Hooff *et al* (1999) uma ou duas doses de TAC (0,10mg/kg) devem ser administradas antes do procedimento cirúrgico de transplante. No período de 24 horas após a cirurgia, doses de 0,3 mg/kg/dia são recomendadas. A concentração sérica do medicamento é

avaliada dois dias depois da cirurgia e geralmente está entre 15 a 20ng/ml. Este nível é notado durante duas semanas após o transplante. Concentrações entre 5 a 10ng/ml são observadas durante o primeiro ano e após este período, níveis entre 5 a 7ng/ml são considerados satisfatórios.

O monitoramento dos níveis séricos de TAC no período pós-transplante imediato deve ser realizado de duas a três vezes por semana. Durante a terapia de manutenção, este monitoramento pode ser realizado com menos frequência (UNDRE, STEVENSON, SCHÄFER, 1999; van HOOFF *et al*, 1999).

### **3.3.2 Esquemas de administração com outras drogas**

Na prática clínica, o TAC pode ser utilizado em associação com outros agentes tais como os corticosteróides, a AZA ou o micofenolato mofetil (MMF) (van HOOFF *et al*, 1999).

A ação das diversas combinações difere consideravelmente. Quando o TAC é utilizado conjuntamente com corticosteróides, o risco de rejeição aguda é de, aproximadamente, 27% enquanto rejeições corticosteróide-resistentes situam-se no intervalo entre 6 a 11%. A adição de AZA à terapia TAC / corticosteróides parece não aumentar a eficácia do regime imunossupressor (van HOOFF *et al*, 1999).

O tratamento realizado com TAC / corticosteróides e MMF proporciona uma redução de 3 a 16% em rejeições corticosteróide-resistente e corticosteróide sensível, respectivamente (MENDEZ, 1998). A dose de MMF requerida para exposição sistêmica adequada nesta combinação é de 1g por dia (UNDRE, STEVENSON, SCHÄFER, 1999).

Receptores considerados de baixo risco podem ser inicialmente tratados com TAC e baixas doses de corticosteróides. Nos casos onde ocorre rejeição corticosteróide-resistente, o MMF é adicionado e os indivíduos são mantidos no regime triplo. Nos indivíduos onde não

houve casos de rejeição, os corticosteróides podem ser retirados do tratamento um a dois anos após o transplante (SHAPIRO *et al*, 1995).

### 3.3.3 Efeitos colaterais do TAC

Os principais efeitos colaterais apresentados pelos indivíduos que fazem uso de TAC incluem neurotoxicidade e nefrotoxicidade. Ocorrência de infecções diversas, diarreia, náuseas, insônia e alopecia também são relatadas (ARTZ *et al*, 2004). Diferentemente da CsA, hirsutismo e hipertensão são condições menos frequentes (PETERS *et al*, 2004).

O desenvolvimento de diabetes mellitus após o procedimento de transplante renal é uma complicação comum quando o TAC é utilizado, particularmente como imunossupressor inicial (RODRIGO *et al*, 2005; ZUCKER *et al*, 2005).

A maioria dos estudos encontrados na literatura sugere que este medicamento não induz o AG (JAMES *et al*, 2000b; McKAIG, KELLY, SHAW, 2002). Entretanto, outros reportam AG induzido pelo TAC (ELLIS *et al*, 2004a; COSTA *et al*, 2006).

### 3.4 Tacrolimus e o aumento gengival

O AG em indivíduos transplantados com TAC é um achado de baixa prevalência quando comparado a CsA (PRABHU & MEHTA, 2006). Relatos de casos reportam que a gravidade do AG induzido pelo TAC é menor do que o induzido pela CsA (HERNANDEZ *et al*, 2000; THORP *et al*, 2000).

Bader, Lejeune, Messner (1998) descreveram um caso onde um indivíduo transplantado hepático modificou o regime imunossupressor de CsA para TAC três anos depois da realização

do transplante. Após dois meses de administração do TAC houve uma redução da extensão do AG de 50%.

Em um estudo realizado por James *et al* (2001) a presença de AG foi comparada entre 25 indivíduos transplantados renais (grupo teste) e 26 indivíduos não transplantados e saudáveis (grupo controle). Os dados obtidos demonstraram que tanto a CsA quanto o TAC induziram o AG, apesar deste apresentar maior gravidade e prevalência nos indivíduos tratados com CsA. Os autores concluíram que o TAC pode ser utilizado como terapia imunossupressora alternativa em indivíduos susceptíveis ao AG induzido pela CsA.

McKaig, Kelly e Shaw (2002) realizaram uma pesquisa comparando o AG em crianças induzido por CsA e TAC. O grupo teste era constituído de 27 indivíduos transplantados tratados com TAC enquanto o grupo controle englobava 52 indivíduos sob terapia com CsA. Dentre os indivíduos transplantados tratados com CsA, 26 exibiram AG enquanto nenhum do grupo teste apresentou AG. Os autores concluíram que o TAC não mostrou efeito sobre o AG na população estudada e pode ser usado com segurança em no lugar da CsA. Resultados semelhantes foram obtidos por Wondimu, Nemeth e Modeer (2001).

Em 2003, Radwan-Oczko *et al* compararam o AG em 124 indivíduos transplantados que recebiam CsA a um grupo de 21 indivíduos tratados com TAC. O AG foi observado em 46% dos indivíduos transplantados medicados com CsA e, em contrapartida, nenhum dos indivíduos sob o regime com TAC exibiu AG. A conclusão do trabalho ressalta que a CsA constitui um fator de risco para o desenvolvimento do AG, diferentemente do TAC.

Hernandez *et al* (2003) ressaltam que a modificação de CsA para TAC associada a um programa de controle de placa efetivo pode controlar ou eliminar o AG.

Redução significativa do AG foi também observada por Busque *et al* (1998) quando o regime imunossupressor com CsA foi modificado para TAC.

Kohnle *et al* (1999) também encontraram resultados favoráveis à conversão da terapia imunossupressora. Em um total de 58 indivíduos envolvidos na pesquisa, 26 se submeteram à modificação do regime imunossupressor para TAC. Os dados obtidos revelaram que houve uma redução do AG de  $1,59 \pm 0,05$  para  $1,31 \pm 0,05$ . Os indivíduos que permaneceram com a CsA, exibiram um leve acréscimo no AG (de  $1,24 \pm 0,05$  para  $1,40 \pm 0,05$ , respectivamente).

Ellis *et al* (2004a) realizaram um estudo no qual foram avaliadas a prevalência e a gravidade do AG em 40 indivíduos transplantados tratados com TAC comparados a 197 indivíduos transplantados tratados com CsA. Os resultados obtidos demonstraram que a prevalência de AG clinicamente significativo no grupo de pacientes submetidos à terapia com TAC foi de 15% e no grupo de CsA de 30%. Em relação à gravidade, os números foram de  $14,1 \pm 12,5$  e  $22,4 \pm 17,1$  para os grupos de TAC e CsA, respectivamente. Frente a esses resultados, os pesquisadores inferiram que a prevalência e gravidade do AG induzido pelo TAC são menores que os induzidos pela CsA. Os mesmos autores destacam que o uso prévio de CsA pelos indivíduos sob terapia imunossupressora com TAC e a associação deste com os BCC representam fatores de risco para o AG.

Indivíduos submetidos à conversão de terapia com TAC podem apresentar uma diminuição dos efeitos colaterais provocados pela CsA. Margreiter *et al* (2005) realizaram uma pesquisa envolvendo 296 indivíduos transplantados renais para avaliar a influência da modificação do regime imunossupressor. Dentre as principais indicações para a mudança da droga destacava-se o AG, presente em 115 indivíduos. Seis meses após a conversão da terapia, os autores observaram que o AG diminuiu significativamente em 73% dos indivíduos.

Em um trabalho feito por Spolidorio *et al* (2006) o AG apresentado por 88 pacientes transplantados renais tratados com CsA foi comparado a um grupo de 67 indivíduos transplantados que recebiam TAC. Os resultados obtidos demonstraram que 68 indivíduos medicados com CsA exibiram AG em contraste a somente 6 indivíduos do grupo de TAC. Em vista dos resultados alcançados, os autores sugerem que o TAC parece diminuir a prevalência de AG quando comparado a CsA.

Costa *et al* (2006) conduziram um estudo com o objetivo de determinar a prevalência e gravidade do AG em um grupo de 134 indivíduos transplantados renais sob o uso de TAC comparados a 451 indivíduos tratados com CsA. Os dados obtidos revelaram que os indivíduos submetidos ao regime imunossupressor com CsA exibiram um índice de AG maior quando comparados ao grupo tratado com TAC ( $29,03 \pm 22,9\%$  e  $16,9 \pm 3,4\%$ , respectivamente). Em relação à prevalência, 17,9% dos indivíduos do grupo de TAC apresentaram AG clinicamente significativo comparados a 38,1% do grupo de CsA. Esses resultados corroboram outras pesquisas na medida em que apontam que a prevalência e gravidade do AG induzido pelo TAC são menores do que as induzidas pela CsA.

Estes mesmos autores relatam que a medicação concomitante com AZA e BCC e o índice de sangramento papilar são considerados como fatores de risco associados ao AG para ambos os grupos. Além destes, o uso prévio de CsA pelos indivíduos sob regime com TAC também representa uma variável relacionada ao AG.

### 3.4.1 Mecanismos associados ao AG induzido pelo TAC

Muitas hipóteses têm sido propostas para explicar o surgimento do AG induzido pelo TAC. Contudo, os eventos bioquímicos envolvidos no desenvolvimento do AG ainda não foram totalmente elucidados (MELLER *et al*, 2002).

A patogênese dessa alteração é um processo complexo que envolve aspectos similares ao AG induzido por outras drogas, especialmente a CsA, em níveis molecular, celular, tecidual e sistêmico. Isto sugere a existência de um mecanismo comum na indução (ELLIS *et al*, 2004b).

Lages (2001) afirma que o AG associado a drogas é um efeito colateral que não pode ser causado por um simples mecanismo, mas sim por uma condição que envolve fatores ambientais e hereditários.

Alguns autores acreditam que os fibroblastos são ativados pela droga e iniciam uma proliferação desordenada (AYANOGLU & LESTY, 1999; CHABRIA, WEINTRAUB, KILPATRICK, 2003) enquanto outros afirmam que a elevação da produção de colágeno e matriz extracelular é responsável pelo AG (BUTLER, KALKWARF, KALDAHL, 1987; BOLZANI *et al*, 2000; GAGLIANO *et al*, 2005).

Borantnyska *et al* (2003) e Gagliano *et al* (2004) sugerem que o AG resulta no distúrbio do equilíbrio homeostático entre a síntese e a degradação dos componentes da matriz extracelular e do colágeno bem como e a taxa de proliferação de fibroblastos.

Hyland *et al* (2003) defendem que a inibição da atividade colagenítica seja responsável pelo acúmulo de colágeno visto no AG. Thomason, Seymour e Rice (1993) afirmam que a síntese e liberação da colagenase são processos cálcio-dependente. Um prejuízo tanto na síntese quanto na liberação desta metaloproteinase resultará em uma baixa atividade colagenolítica, o que contribui para o desenvolvimento do AG.

De acordo com Seymour, Thomason e Ellis (1996) e Seymour (2006), o fluido crevicular gengival pode também desempenhar um importante papel na patogênese do AG, pois ele atuaria como um agente seqüestrador do medicamento, o que possibilitaria o aumento da concentração da droga no local.

Ao lado disso, evidências de estudos histológicos sugerem que os níveis de fator de crescimento transformador – beta 1 (TGF- $\beta$ 1) e outras isoformas estejam elevados nos tecidos gengivais em indivíduos que apresentam AG induzido por drogas (JAMES, IRWIN, LINDEN, 1998; WRIGHT, CHAPPLE, MATTHEWS, 2001). Entretanto, uma pesquisa realizada por Ellis *et al* (2004b) em indivíduos transplantados tratados com CsA ou TAC obteve resultados que apontam que no grupo estudado o baixo nível de TGF- $\beta$ 1 representa um fator de risco para o AG.

### **3.5 Uso de TAC associado a BCC**

Os BCC são medicamentos amplamente utilizados no tratamento da hipertensão pós-transplante além de diminuir a nefrotoxicidade causada pelos IC (van der SCHAAF *et al*, 1995).

Vários tipos de BCC entre eles a nifedipina, diltiazem, verapamil, nitredipina, felodipina e anlodipina são descritos como indutores do AG (BROWN *et al*, 1990; LOMBARDI *et al*, 1991; JORGENSEN, 1997; MIRANDA *et al*, 2005).

Estudos que observaram a prevalência do AG induzido por BCC indicam um espectro de variação entre 6,3 a 38% dependendo da droga e do índice de AG utilizado (ELLIS *et al*, 1999; MIRANDA *et al*, 2005).

Alguns autores demonstraram que o uso de BCC pode ter um efeito sinérgico quando associados aos IC (BOKENKAMP *et al*, 1994; MARGIOTTA *et al*, 1996). A medicação concomitante de BCC e IC pode aumentar a prevalência e a gravidade do AG (ELLIS *et al*, 2004a; THOMASON, SEYMOUR, ELLIS, 2005). Thomason, Seymour, Rice (1993) relatam que estes medicamentos quando associados aos imunossupressores podem levar a um aumento na magnitude da resposta do hospedeiro que apresenta AG.

James *et al* (2000b) relataram quatro casos onde a terapia imunossupressora foi modificada de CsA para TAC. Em todos os casos foi observada uma redução do AG que variou de 24,9% a 82,3%. Entretanto, no único caso onde a redução do AG foi maior (82,3%), a terapia era constituída somente por TAC. Nos outros três casos, o TAC estava associado a BCC. Os autores concluíram que a persistência do AG nestes três indivíduos pode ser atribuída ao uso dos BCC. Resultados semelhantes foram obtidos por Busque *et al* (1998).

Em 2001, Busque *et al* conduziram um trabalho onde não foi verificada a presença de AG clinicamente significativo em indivíduos tratados com TAC e BCC. Entretanto, Ellis *et al* (2004a) reportam uma média de AG de 21,3% em indivíduos que fazem uso de TAC associado a BCC.

Em um estudo feito por Costa *et al* (2006), resultados similares foram obtidos. De um total de 57 indivíduos medicados com TAC e BCC, 28% exibiam AG clinicamente significativo, sendo que a média de AG foi de 24,86%.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Este estudo está de acordo com as normas e diretrizes da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta a pesquisa com envolvimento de seres humanos. O Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais a aprovou no protocolo número 0039.0.213.000-06 (Anexo A) bem como os Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Anexo B) e do Hospital Felício Rocho (Anexo C). Os indivíduos selecionados receberam informações verbais e escritas sobre o estudo. Aqueles que se dispuseram a participar, leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

### **4.2 AMOSTRA DO ESTUDO**

Do universo de indivíduos sob terapia de manutenção na Unidade de Transplantes do Hospital Felício Rocho, situado em Belo Horizonte, Minas Gerais, foram selecionados e examinados 205 indivíduos medicados com TAC que receberam transplante renal de doadores vivos ou de cadáveres. Os exames foram realizados no período de janeiro de 2005 a junho de 2006, sendo os indivíduos examinados de ambos os gêneros com idades entre 18 a 58 anos.

Nesta amostra inicial foram aplicados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

#### **4.2.1 Critérios de inclusão**

- a. Indivíduos transplantados sob regime imunossupressor utilizando TAC.
- b. Presença de no mínimo seis dos 12 dentes anteriores.
- c. Tempo de transplante maior ou igual a dois meses (COSTA *et al*, 2006).

#### **4.2.2 Critérios de exclusão**

- a. Indivíduos menores de 18 anos de idade.
- b. Indivíduos submetidos a tratamento ortodôntico.
- c. Indivíduos concomitantemente medicados com BCC e/ou fenitoína.

Assim, a amostra final para este estudo transversal contou de cento e doze indivíduos medicados com TAC na ausência de qualquer tipo de BCC.

### **4.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA**

#### **4.3.1 Estrutura do exame**

Os exames foram realizados por um único periodontista treinado e calibrado, cego em relação à identidade e história médica do paciente.

Os pacientes foram examinados em um dos consultórios médicos da unidade de transplantes do Hospital Felício Rocho, em Belo Horizonte.

O consultório oferecia iluminação adequada e condições de higiene e atendimento dentro das normas de biossegurança.

Para o exame clínico foram utilizados espelhos bucais e sondas exploradoras número 5 devidamente esterilizados em autoclave. Todos os procedimentos foram realizados respeitando-se as normas de biossegurança (COTTONE, SCHEUTZ, SAMAKANAYAKE, 1995).

## **4.4 EXAME CLÍNICO**

### **4.4.1 Índice de placa**

O nível de higiene bucal foi avaliado por meio do índice de placa (IP) descrito por Silness & Løe (1964) onde:

0: corresponde à superfície do dente livre de placa

1: corresponde à placa invisível a olho nu porém visível na ponta da sonda exploradora quando esta é colocada sobre a superfície do dente

2: pequeno depósito de placa visível a olho nu sobre a superfície do dente

3: grande acúmulo de placa sobre a superfície do dente.

As mensurações foram feitas nas superfícies vestibular, lingual/palatina e interproximal dos seis dentes anteriores de ambas as arcadas. Os escores para cada sítio foram somados e os valores médios registrados em uma ficha clínica destinada para essa finalidade (Apêndice B).

<sup>1</sup> SS White Artigos Dentários Ltda, Rio de Janeiro, Brasil

#### 4.4.2 Índice de sangramento papilar

O índice de sangramento papilar (ISP) foi obtido a partir das áreas interproximais dos seis dentes anteriores de ambas as arcadas e anotado em ficha clínica destinada para esta finalidade (Apêndice B).

O índice adotado foi o elaborado por Saxer & Mühleman (1975), onde:

- 0: corresponde à ausência de sangramento
- 1: presença de ponto sangrante
- 2: presença de sangramento acompanhado a margem gengival e/ou vários pontos sangrantes
- 3: presença de sangramento preenchendo a área da papila
- 4: presença de sangramento profuso.

#### 4.4.3 Índice de AG

O AG foi registrado por meio de inspeção visual, sendo que o índice utilizado foi proposto por Costa *et al* (2006), adaptado de Seymour, Smith e Turnbull (1985) e de Thomason, Seymour, Rice, 1993, em que o AG vertical é mensurado da seguinte forma:

- 0: corresponde à ausência de AG da papila interproximal sobre a superfície do dente
- 1: AG recobrindo até 1/3 da coroa dental
- 2: AG recobrimento maior que 1/3 e não excedendo 2/3 da coroa dental
- 3: AG recobrindo mais de 2/3 da coroa dental .

Para mensuração do AG no sentido horizontal consideram-se os escores:

- 0: corresponde à ausência de AG no sentido horizontal

1: < 2mm

2:  $\geq$  2mm

As papilas vestibular e lingual/palatina associadas aos 6 dentes anteriores de ambas as arcadas foram examinadas. Desse modo, um total de, no máximo, 20 papilas/indivíduo foi examinado. Os componentes vertical e horizontal do AG foram somados podendo apresentar um AG potencial máximo correspondente ao escore 100, que pode ser expresso em percentual. Os dados obtidos foram anotados em uma ficha clínica (Apêndice B).

Indivíduos que exibiam  $AG \geq 30$  foram classificados como portadores de AG clinicamente significativo (THOMASON, SEYMOUR, RICE, 1993) e encaminhados para tratamento às clínicas de Periodontia da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais e da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais.

#### **4.5 DADOS FARMACOLÓGICOS**

Os dados farmacológicos foram obtidos por um anotador devidamente treinado a partir dos prontuários médicos dos pacientes.

Como parte da rotina de acompanhamento, os indivíduos transplantados realizam visitas médicas regulares para verificação dos níveis séricos de creatinina, da concentração sanguínea de TAC e averiguação do estado de saúde.

Os dados da avaliação médica mais recente foram registrados em uma ficha clínica (Apêndice B) e usados na análise.

#### 4.6 CONCORDÂNCIA INTRA-EXAMINADOR

Com o objetivo de avaliar o nível de concordância, os dados foram coletados por um único examinador, sendo os exames de ISP e índice de AG repetidos em 10 indivíduos com um intervalo de 30 dias. Estes dados foram submetidos ao teste de concordância Kappa.

#### 4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados das variáveis independentes demográficas, farmacológicas, periodontais e da variável dependente AG coletados foram submetidos à análise estatística uni e multivariada.

As comparações das variáveis foram inicialmente realizadas de forma dicotômica entre os indivíduos portadores de AG clinicamente significativo ( $\geq 30\%$ ) e com ausência de AG clinicamente significativo ( $< 30\%$ ). Estas comparações foram realizadas por meio de teste t não paramétrico, teste do  $\chi^2$  ou teste de Mann-Whitney, de acordo com cada caso.

O efeito das variáveis independente sobre a gravidade das alterações gengivais foi avaliado por meio da análise de regressão uni e multivariada. Os dados foram inicialmente examinados por meio de análise de regressão univariada a fim de analisar o efeito de cada variável independente sobre a gravidade do AG. Os efeitos das variáveis sobre os escores de AG foram subseqüentemente examinados através de análise de regressão *backward*, *foward stepwise* e do modelo geral linear.

Os coeficientes de regressão, intervalos de confiança 95%, valores de probabilidade de significância ( $p$ ) e valores ajustados de  $R^2$  foram reportados.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA INTRA-EXAMINADOR

Utilizou-se o índice de Kappa, que se trata de um teste não-paramétrico usado para avaliar o nível de concordância entre as mensurações realizadas no mesmo indivíduo. Este índice pode ser interpretado conforme a TAB. 1:

**TABELA 1 - Concordância Kappa**

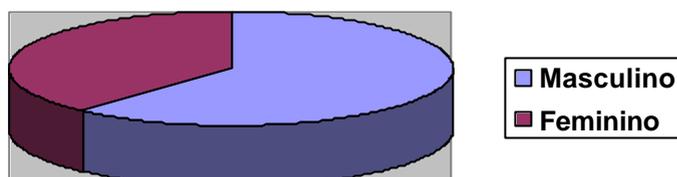
Intervalo	Interpretação
<0,40	Concordância fraca
$\geq 0,40$ e <0,75	Concordância de razoável à boa
$\geq 0,75$	Concordância excelente

A análise de concordância para os exames de ISP e índice de AG revelou valores de Kappa > 0,92 e coeficiente de correlação intraclassa  $\geq 0,85$  para ambos os índices sendo, portanto, considerados excelentes.

### 5.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

#### 5.2.1 Gênero

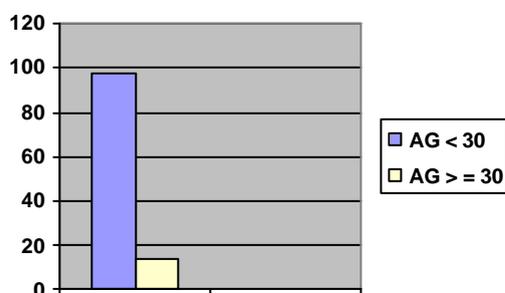
A caracterização por gênero da amostra examinada foi de 61,6% de indivíduos do sexo masculino (n = 69) e 38,4% de indivíduos do sexo feminino (n = 43) (GRAF. 1).



**GRÁFICO 1 - Caracterização dos indivíduos quanto ao gênero**

### **5.3 VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS, PERIODONTAIS E FARMACOLÓGICAS DE ACORDO COM A PRESENÇA DE AG CLINICAMENTE SIGNIFICATIVO**

Os 112 indivíduos incluídos na amostra foram categorizados de acordo com a presença ou ausência de AG clinicamente significativo. Desse modo, o grupo que apresentou  $AG < 30\%$  foi constituído por 98 indivíduos (87,5%) enquanto 14 integraram o grupo com  $AG \geq 30\%$  (12,5%) (GRAF 2). As variáveis demográficas, periodontais e farmacológicas podem ser visualizadas na TAB. 2. As variáveis idade, peso, duração do transplante, IP, ISP, doses diárias de AZA, PRED e TAC são expressas em médias.



**GRÁFICO 2 – Caracterização dos indivíduos quanto ao AG**

**TABELA 2 - Variáveis demográficas, periodontais e farmacológicas em indivíduos transplantados agrupados de acordo com a presença de AG clinicamente significativo**

	AG < 30%	AG ≥ 30%	ρ
Número de indivíduos	98	14	-
Idade (média em anos [±])	47,6 (±14,2)	44,7 (±16,3)	-
Distribuição por gênero (M:F)	59:39	10:4	-
Peso (kg)	67,5 (±13,2)	72,4 (±17,6)	0,043
Tempo de transplante (média [intervalo])	41,2 (2-128)	42,9 (2 – 128)	-
ISP (intervalo)	0,12 (0 – 1,72)	0,19 (0,12 – 1,75)	0,0028
IP (intervalo)	0,53 (0,2 – 2,2)	0,79 (0,1 – 2,45)	0,0058
Dose diária de AZA (mg [intervalo])	65,0 (0 – 150)	50,0 (0 – 125)	-
Dose diária de PRED (mg [intervalo])	6,0 (0 – 62,0)	7,5 (0 – 35,0)	-
Uso prévio de CsA (n)	3	7	-
Dose de TAC (mg/dia)	7,0	6,5	-
Nível sérico de TAC	10,3	11,5	-

Todos os indivíduos incluídos no estudo eram transplantados renais, sendo que a média de idade foi de 46,15 (± 15,2).

As variáveis idade, tempo de transplante e doses diárias de AZA, PRED e TAC bem como a distribuição por gênero (masculino e feminino) e nível sérico de TAC não diferiram significativamente entre os grupos. Entretanto, quando as variáveis peso, índice de placa e índice de sangramento papilar são consideradas, nota-se que elas apresentam-se maiores nos indivíduos

que exibem  $AG \geq 30\%$  e as diferenças são estatisticamente significativas em relação ao grupo com  $AG < 30\%$ .

O número de indivíduos que fizeram uso prévio de CsA não revelou diferença estatisticamente significativa nos dois grupos estudados.

Os resultados obtidos mostram que o AG clinicamente significativo esteve presente em 14 indivíduos, isto é, 12,5% da amostra examinada, o que indica que esta alteração gengival representa um importante problema nos indivíduos medicados com TAC na ausência de BCC. Nossos dados não estão em concordância com aqueles obtidos por McKaig, Kelly e Shaw (2002) e por Spolidorio *et al* (2006) que não encontraram AG clinicamente significativo em indivíduos medicados somente com TAC. Entretanto, no estudo conduzido por Costa *et al* (2006) os autores encontraram  $AG \geq 30\%$  em 8 indivíduos (10,4%) tratados somente com TAC.

Os dados obtidos foram posteriormente submetidos à análise de regressão univariada (TAB. 3).

**TABELA 3 - Análise Univariada - Gravidade do AG nos indivíduos transplantados**

	Coefficiente de regressão	$\rho$ para slope	SE para slope	IC 95% para slope		Valores de $R^2$ para equações com $p \leq$ 0,05
Idade	-0,349	0,057	0,164	-0,687	-0,041	-
Gênero	-4,36	0,087	3,011	-11,52	2,43	-
Peso (kg)	0,096	0,127	0,068	-0,035	0,237	-
Tempo de transplante	-0,041	0,047	0,055	-0,20	0,194	1,45
ISP	15,90	0,0092	5,97	4,56	27,09	16,48
IP	9,82	0,042	4,61	0,591	19,17	9,81
Uso prévio CsA	11,76	0,036	4,22	-0,372	17,36	9,45
Dose de TAC	0,82	0,140	0,589	-0,357	2,07	-
Concentração sérica de TAC	-0,40	0,378	0,485	-1,42	0,446	1,03
Dose de PRED	0,378	0,176	0,136	-0,053	0,767	4,45
Dose de AZA	-0,088	0,011	0,037	-0,172	-0,021	13,38

Neste modelo as variáveis idade, gênero e peso não demonstraram relação com o AG. Estes achados estão em concordância com os obtidos por Costa *et al* (2006). Contudo, Ellis *et al* (2004a; b) verificaram que a variável idade foi um fator de risco para o AG em indivíduos sob regime imunossupressor na ausência de BCC.

A literatura tem documentado o papel da inflamação na patogênese do AG. A análise das variáveis periodontais ISP e IP no modelo univariado demonstra que elas apresentam uma associação positiva com o AG (TAB. 3). Há pesquisas indicando a ligação entre os IP, ISP e AG (SEYMOUR, THOMASON, ELLIS, 1996; AAP, 2004, AIMETTI, ROMANO, DEBERNARDI, 2005; SEYMOUR, 2006) enquanto outras não revelam esta associação (McKAIG, KELLY, SHAW, 2002). Vale destacar, todavia, que o mecanismo exato envolvido ainda não foi totalmente elucidado e não se sabe se a placa é um fator contribuinte ou uma consequência do AG (THOMASON, SEYMOUR, ELLIS, 2005) sendo necessários estudos prospectivos a fim de elucidar esta questão.

Neste mesmo modelo de análise, a administração prévia de CsA representou um fator de risco para o AG (TAB. 3). Estes achados são concordantes com os estudos de Margreiter *et al* (2005) e Costa *et al* (2006) que relatam que o uso prévio de CsA figura como uma variável fortemente associada ao AG.

As variáveis farmacológicas, dose de TAC e dose de PRED, bem como a concentração sérica de TAC, não foram consideradas como variáveis de risco para o AG. Contudo, os resultados deste estudo demonstram que a dose de AZA apresenta uma relação com o AG e estão em concordância com os dados obtidos por Wilson *et al* (1998).

O tempo de transplante constituiu uma variável de risco no modelo univariado. Entretanto, dados conflitantes a respeito do papel da duração do transplante no AG são encontrados. Thomason, Seymour, Ellis (2005) também identificaram esta variável como fator de risco positivo para o AG enquanto autores como Ellis *et al* (2004a) e Costa *et al* (2006) não verificaram relação entre a duração do transplante e AG. Postula-se que o AG induzido por drogas, dentre elas os imunossupressores ocorra em um período que varia de 1 a 3 meses do

início da terapia (SOMACARRERA *et al*, 1994; MELLER *et al*, 2002). Desse modo, a duração do transplante estaria relacionada ao AG. Os resultados encontrados pelo presente estudo sinalizam que esta variável está associada ao AG.

### 5.3.1 Variáveis de risco no modelo de regressão multivariada

A análise dos resultados no modelo de regressão multivariada é reportada na TAB. 4.

**TABELA 4 - Análise de regressão multivariada**

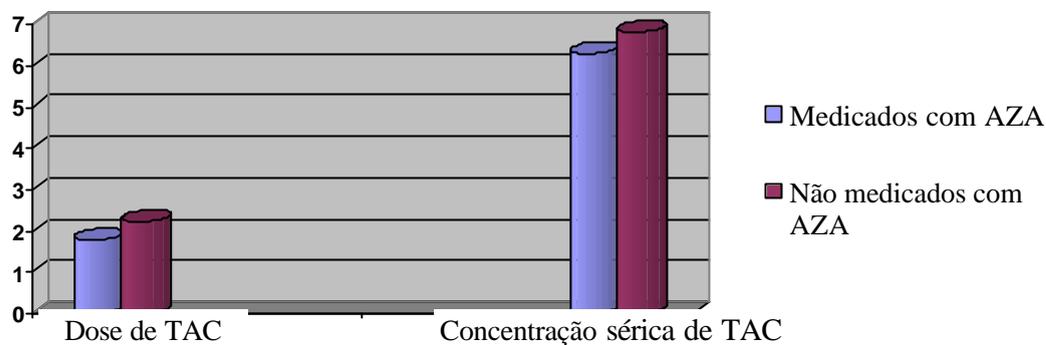
	Coeficiente de regressão	IC 95% CI para coeficiente de regressão		$\rho$
Uso prévio de CsA	9,98	3,45	15,18	0,036
Tempo de transplante	0,052	0,011	0,136	0,043
Dose de AZA	-0,53	-0,344	-0,0020	0,0025
ISP	13,94	6,503	19,21	0,004
Constante	10,4	3,79	17,31	0,0032

Nesta análise, o uso prévio de CsA, o tempo de transplante, a dose de AZA e o ISP permaneceram como variáveis de risco para o AG. Idade, gênero, IP e doses de PRED e TAC foram excluídos do modelo final. Os resultados obtidos são, em parte, semelhantes aos de Ellis *et al* (2004b) que verificaram que o ISP constituiu um fator de risco para o AG. Entretanto, estes mesmos autores também identificaram a variável idade como fator de risco para o AG.

Alterações inflamatórias induzidas por placa podem ser responsáveis pela exacerbação do AG associado ao uso de medicamentos e há pesquisas que demonstraram que a melhora na higiene bucal pode levar a uma redução do AG, mas não à sua completa resolução (MISSOURIS

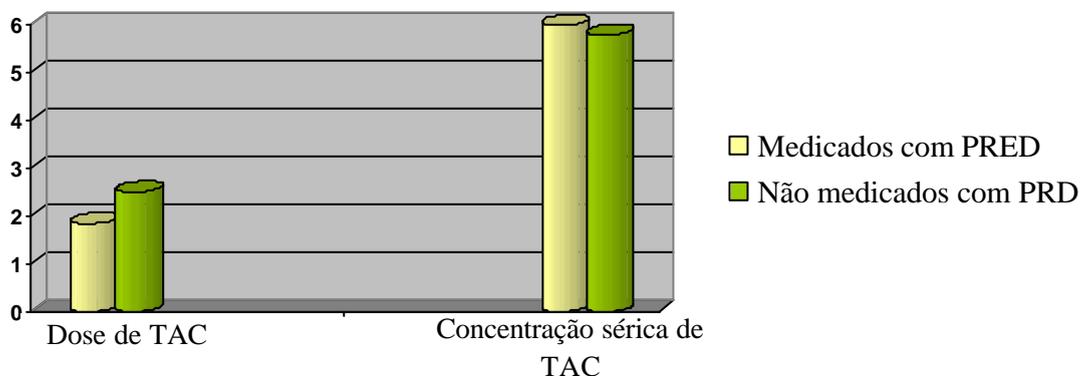
*et al*, 2000; AIMETI, ROMANO, DEBERNARDI, 2005). Assim, o ISP reflete, pelo menos em parte, a presença de inflamação nos tecidos gengivais (SEYMOUR, 2006). Em nosso estudo, o ISP demonstrou ser uma variável de risco significativa para o AG. Thomas *et al* (2001) também constataram resultados similares. A exclusão do IP deste modelo também está em concordância com o trabalho de Ellis *et al* (2004b). McKaig, Kelly e Shaw (2002) não encontraram relação entre o IP e o AG.

É interessante ressaltar a presença da variável dose de AZA como um fator de risco para o AG em indivíduos medicados somente com TAC. Na realidade, o papel deste medicamento na patogênese do AG ainda é controverso. Somacarrera *et al* (1994) sugerem que indivíduos tratados com AZA exibem índices de AG menores quando comparados a pacientes que não fazem uso desta droga. Thomason, Seymour e Ellis (2005) verificaram que a AZA desempenha uma atividade protetora no desenvolvimento do AG devido possivelmente, às suas propriedades antiinflamatórias e à sua ação na farmacodinâmica e na farmacocinética dos IC. Costa *et al* (2006) encontraram dados semelhantes e seus resultados indicam que a AZA pode ser um fator de proteção ou apresenta efeito inverso para o AG. Wilson *et al* (1998) também verificaram que a dose de AZA apresenta efeito inverso para o AG. Adicionalmente, este estudo demonstrou que indivíduos submetidos à terapia combinada com AZA requerem doses menores de TAC (1,782 mg/dia) quando comparados a indivíduos que não são medicados com AZA (2,23 mg/dia) e a diferença entre estes dois grupos foi estatisticamente significativa ( $p = 0,0029$ ) (GRAF. 3).

**GRÁFICO 3 - Variáveis associadas ao TAC em indivíduos medicados ou não com AZA**

Os dados obtidos demonstram que a concentração sérica de TAC também foi menor nos indivíduos tratados concomitantemente com AZA ( $6,30\mu\text{g/l}$ ) quando comparados aos indivíduos que não receberam esta droga ( $6,82\mu\text{g/l}$ ,  $p = 0,0046$ ) (GRAF. 3).

De modo semelhante, os indivíduos examinados foram categorizados em dois grupos: indivíduos submetidos à terapia imunossupressora com TAC associada a PRED e aqueles que não recebiam esta droga. Os resultados obtidos podem ser observados no GRAF. 4.

**GRÁFICO 4. Variáveis associadas ao TAC em indivíduos medicados ou não com PRED**

Os resultados indicam que indivíduos medicados com PRED necessitam de doses menores de TAC (1,845 mg/dia) quando comparados ao grupo de pacientes que não recebiam este medicamento (2,50 mg/dia,  $p = 0,0031$ ). Todavia, quando a concentração sérica de TAC é levada em consideração, observa-se que os indivíduos que não recebem PRED exibem concentrações menores quando comparados ao grupo tratado concomitantemente com este medicamento (5,78  $\mu\text{g/l}$  e 5,98  $\mu\text{g/l}$ , respectivamente). A diferença entre estes dois grupos foi estatisticamente significativa ( $p = 0,0052$ ). Vale destacar que tanto na análise univariada quanto na multivariada a dose de PRED não figurou como variável de risco associada ao AG. Este resultado está em concordância com os obtidos por Ellis *et al* (2004a) e Costa *et al* (2006). Wilson *et al* (1998) reportam que a dose de PRED apresentou uma relação inversa com o AG. Não obstante, os dados reportados na literatura a respeito do papel da PRED no AG são escassos. Frente a isso, um maior número de estudos prospectivos é necessário a fim de elucidar a importância desta droga bem como da AZA na patogênese do AG.

Com relação ao uso prévio de CsA há relatos indicando que esta variável representa um fator de risco para o AG (Ellis *et al*, 2004a; Costa *et al*, 2006). A CsA é imunossupressor fortemente relacionado ao AG. A literatura documenta índices de prevalência de AG que variam de 25% a 81%, podendo chegar a 100% em indivíduos medicados com esta droga (CALNE *et al*, 1981; RATEITSCHAK-PLÜSS *et al*, 1983; SAVAGE, SEYMOUR, ROBINSON, 1987; WRIGHT, WELBURY, HOSEY, 2005). Contudo, alguns estudos têm reportado que a conversão da terapia com CsA para TAC resulta na resolução do AG (BUSQUE *et al*, 1998; KOHNLE *et al*, 1999; JAMES *et al*, 2000b). Nossos resultados apontam o uso prévio de CsA como uma variável de risco associada ao AG (TAB. 4). Estes achados são concordantes com os obtidos por Magreiter *et al* (2005).

O tempo de transplante também representou uma variável de risco associada ao AG no modelo multivariado (TAB. 4). Dados controversos acerca da duração do transplante são encontrados em diversos estudos. Há autores que não encontraram relação entre duração do transplante e AG (Ellis *et al*, 2004a; 2004b; Costa *et al*, 2006) enquanto outros verificaram que esta foi um fator de risco para o AG (THOMASON, SEYMOUR, ELLIS, 2005).

## 6. CONCLUSÃO

Frente aos resultados obtidos pelo presente estudo, pôde-se concluir que:

- O AG representa um problema significativo nos indivíduos transplantados renais tratados com TAC na ausência de BCC.
- A prevalência de AG clinicamente significativo no grupo de indivíduos tratados somente com TAC foi de 12,5%.
- O ISP e o IP apresentam uma associação positiva com o AG.
- Na análise de regressão multivariada, o ISP, dose de AZA, tempo de transplante e o uso prévio de CsA constituem variáveis de risco para o AG.
- Idade, gênero, dose de PRED e dose e concentração de TAC não foram associadas como variáveis de risco para o AG na amostra estudada.

## RERERÊNCIAS

1. AFONSO, M. *et al.* Cyclosporin A-induced gingival overgrowth in renal transplant patients. **Journal of Periodontology**, v. 74, n. 1, p. 51-56, Jan. 2003.
2. AIMETTI, M.; ROMANO, F.; DEBERNARDI, C. Effectiveness of periodontal therapy on the severity of cyclosporin a-induced gingival overgrowth. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 32, p. 846-850, 2005.
3. ALMEIDA, M. *et al.* Conversion to sirolimus in a population of kidney and kidney-pancreas transplant recipients. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 37, p. 2777-2780, 2005.
4. AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. Drug-associated gingival enlargement. **Journal of Periodontology**, v. 75, p. 1424-1431, 2004.
5. ARTZ, M.A. *et al* conversion from cyclosporine to tacrolimus improves quality-of-life indices, renal graft function and cardiovascular risk profile. **American Journal of Transplantation**, v. 4, p. 937-945, 2004.
6. AYANOGLU, C.M.; LESTY, C. Cyclosporin A-induced gingival overgrowth in the rat: a histological, ultrastructural and histomorphometric evaluation. **Journal of Periodontal Research**, v. 34, p. 7-15, 1999.
7. BADER, G.; LEJEUNE, S.; MESSNER, M. Reduction of cyclosporin-induced gingival overgrowth following a change to tacrolimus. A case history involving a liver transplant patient. **Journal of Periodontology**, v. 69, n. 6, p. 729-732, June 1998.
8. BIERER, B.E. *et al.* Probing immunosuppressant action with a nonnatural immunophilin ligand. **Science**, v. 250, n. 4980, p. 556-559, Oct. 1990.
9. BOKENKAMP, A. *et al.* Nifedipine aggravates cyclosporine A-induced gingival hyperplasia. **Pediatric Nephrology**, v. 8, n. 2, p.181-185, Apr. 1994.
10. BOLZANI, G. *et al.* Cyclosporin A inhibits production and activity of matrix metalloproteinases by gingival fibroblasts. **Journal of Periodontal Research**, v. 35, p. 51-58, 2000.
11. BORATNYSKA, M. *et al.* Gingival overgrowth in kidney transplant recipients treated with cyclosporine and its relationship with chronic graft nephropathy. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 35, n. 6, p. 2238-2240, Sep. 2003.
12. BROWN, R.S. *et al.* Nitrendipine-induced gingival hyperplasia. First case report. **Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology**, v. 70, n. 5, p. 593-596, Nov. 1990.

13. BUSQUE, S. *et al.* Conversion from Neoral (cyclosporine) to tacrolimus in kidney transplant recipients for gingival hyperplasia and hypertrichosis. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 30, n. 4, p. 1247-1248, June 1998.
14. BUSQUE, S. *et al.* Canadian multicentre trial of tacrolimus/azathioprine/steroids versus tacrolimus/mycophenolate mofetil/steroids versus neoral/ mycophenolate mofetil/steroids in renal transplantation. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 33, p. 1266-1267, Feb-Mar. 2001.
15. BUTLER, R.T.; KALKWARF, K.L.; KALDAHL, W.B. Drug induced gingival hyperplasia: phenytoin, cyclosporine, and nifedipine. **Journal of the American Dental Association**, v. 114, n.1, p. 56-60, Jan. 1987.
16. CABEZÓN, S. *et al.* Sirolimus improves renal function in cardiac transplantation. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 37, p. 1546-1547, 2005.
17. CALNE, R.Y. *et al.* Cyclosporin-A in clinical organ grafting. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 13, p. 349-358, 1981.
18. CAMPISTOL, J.M. Sirolimus: a potential option for the prevention of chronic allograft nephropathy. **Transplantation Reviews**, v. 17, n. 1, p. 11-19, Jan. 2003.
19. CHABRIA, D.; WEINTRAUB, R.G.; KILPATRICK, N.M. Mechanisms and management of gingival overgrowth in paediatric transplant recipients: a review. **International Journal of Paediatric Dentistry**, v. 13, n.4, p. 220-229, July 2003.
20. COSTA, F.O. *et al.* Prevalence, severity, and risk variables associated with gingival overgrowth in renal transplant subjects treated under tacrolimus or cyclosporin regimens. **Journal of Periodontology**, v. 77, n. 6, p. 969-975, June 2006.
21. COTTONE, J.A.; SCHEUTZ, F.; SAMARANAYAKE, L.P. **Controle da infecção para a equipe odontológica**. 2 ed. São Paulo: Santos, 1995, 146p.
22. DERVAUX, T. *et al.* Is sirolimus responsible for proteinuria? **Transplantation Proceedings**, New York, v. 37, p. 2828-2829, 2005.
23. DIEKMANN, F. *et al.* Conversion to rapamycin in renal allograft recipients with biopsy-proven calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 33, n. 1-2, P. 3234-3235, Nov/Dec. 2001.
24. DUNN, C.J. *et al.* Cyclosporin: an update review of the pharmacokinetics properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (neoral 1) in organ transplantation. **Drugs**, v. 61, p. 1957-2016, 2001.
25. ELLIS, J.S. *et al.* Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community-based study. **Journal of Periodontology**, v. 70, p. 63-67, 1999.

26. ELLIS, J.S. *et al.* Prevalence of gingival overgrowth in transplant patients immunosuppressed with tacrolimus. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 31, p. 126-131, 2004a.
27. ELLIS, J.S. *et al.* Plasma TGF- $\beta$ 1 as a risk factor for gingival overgrowth. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 31, p. 863-868, 2004b.
28. GAGLIANO, N. *et al.* Effect of cyclosporin A on human gingival fibroblast collagen turnover in relation to the development of gingival overgrowth: an in vitro study. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 58, n. 4, p. 231-238, May 2004.
29. GAGLIANO, N. *et al.* Immunosuppression and gingival overgrowth gene and protein expression profiles of collagen turnover in FK506-treated human gingival fibroblasts. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 32, n. 2, p.167-173, Feb. 2005.
30. GROTH, C.G. *et al.* Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Study Group. **Transplantation**, v. 67, n.7, p. 937-938, Apr. 1999.
31. HALLORAN, P.F. Sirolimus and cyclosporine for renal transplantation. **Lancet**, v.356, n. 9225, p. 179-180. July 2000.
32. HARDINGER, K.L. *et al.* Pharmacokinetics of tacrolimus in kidney transplant recipients: twice daily versus once daily dosing. **American Journal of Transplantation**, v. 4, p. 621-625, 2004.
33. HERNANDEZ, G. *et al.* Reduction of severe gingival overgrowth in a kidney transplant patient by replancing cyclosporin A with tacrolimus. **Journal of Periodontology**, v. 71, p. 1630-1636, 2000.
34. HERNANDEZ, G. *et al.* Conversion from cyclosporin A to tacrolimus as a non-surgical alternative to reduce gingival enlargement: a preliminary case series. **Journal of Periodontology**, v. 74, n. 12. p. 1816-1823, Dec. 2003.
35. HYLAND, P.L. *et al.* The effects of cyclosporin on the collagenolytic activity of gingival fibroblasts. **Journal of Periodontology**, v. 74, n. 4, p. 437-445, Apr. 2003.
36. JAMES, J.A.; IRWIN, C.R.; LINDEN, G.J. Gingival fibroblast response to cyclosporine A and transforming growth factor beta 1. **Journal of Periodontal Research**, v. 33, n. 1, p. 40-48, Jan. 1998.
37. JAMES, J.A. *et al.* The calcium channel blocker used with cyclosporin has an effect on gingival overgrowth. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 27, p. 109-115, 2000a.

38. JAMES, J.A. *et al.* Reduction in gingival overgrowth associated with conversion from cyclosporin A to tacrolimus. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 27, p. 144-148, 2000b.
39. JAMES, J.A. *et al.* Tacrolimus is not associated with gingival overgrowth in renal transplant patients. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 28, p. 848-852, 2001.
40. JORGENSEN, M.G. Prevalence of amlodipine-related gingival hyperplasia. **Journal of Periodontology**, v. 68, n. 7, p. 676-678, July 1997.
41. KOHNLE, M. *et al.* Conversion from cyclosporine to tacrolimus in renal transplant recipients with gum hyperplasia. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 31, p. 44-45, 1999.
42. KOTHARI, J. *et al.* Diltiazem use in tacrolimus-treated renal transplant recipients. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 29, p. 425-430, 2004.
43. LAGES, E.J.P. **Comportamento do tecido gengival de ratos em uso dos imunossupressores ciclosporina e tacrolimus**. 2001. 86f. Dissertação (Mestrado em Odontologia, Periodontia) – Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
44. LIU, J. *et al.* Inhibition of T cell signaling by immunophilin-ligand complexes correlates with loss of calcineurin phosphatase activity. **Biochemistry**, v. 31, n. 16, p. 3896-3901, Apr. 1992.
45. LOMBARDI, T. *et al.* Felodipine-induced gingival hyperplasia: a clinical and histologic study. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 20, n. 2, p. 89-92, Feb. 1991.
46. MARGIOTTA, V. *et al.* Cyclosporin and nifedipine-induced gingival overgrowth in renal transplant patients: correlations with periodontal and pharmacological parameters and HLA-antigens. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 25, n. 3, p. 128-134, Mar. 1996.
47. MARGREITER, R. *et al.* Open prospective multicenter study of conversion to tacrolimus therapy in renal transplant patients experiencing cyclosporin-related side-effects. **Transplantation International**, v. 18, n. 7, p. 816-823, July 2005.
48. MAVROGIANNIS, M. *et al.* The management of drug-induced gingival overgrowth. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 33, p. 434-439, 2006.
49. McKAIG, S.J.; KELLY, D.; SHAW, L. Investigation of the effect of FK-506 (tacrolimus) and cyclosporin on gingival overgrowth following paediatric liver transplantation. **International Journal of Paediatric Dentistry**, v. 12, n. 6, p. 398-403, Nov. 2002.

50. MELLER, A.T. *et al.* Oral mucosa alterations induced by cyclosporin in mice: morphological features. **Journal of Periodontal Research**, v. 37, p. 412-415, 2002.
51. MENDEZ, R. FK506 and mycophenolate mofetil in renal transplant recipients: six-month results of a multicenter, randomized dose-ranging trial. FK506 MMF Dose-Ranging Kidney Transplant Study Group. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 30, n. 4, p. 1287-1298, June 1998.
52. MIRANDA, J. *et al.* Prevalence and risk of gingival overgrowth in patients treated with diltiazem or verapamil. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 32, p. 294-298, 2005.
53. MISSOURIS, G.G. *et al.* Gingival hyperplasia caused by calcium channel blockers. **Journal of Human Hypertension**, v. 14, p. 155-156, 2000.
54. MONTEBUGNOLI, L.; SERVIDIO, D.; BERNARDI, F. The role of time in reducing gingival overgrowth in heart-transplanted patients following cyclosporin therapy. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 27, p. 611-614, 2000.
55. MORALES, J.M. *et al.* Ten years of treatment is related to an excellent renal function, allowing monotherapy in a large proportion of cases: unicentric results of the tacrolimus versus cyclosporine A European multicentric study in kidney transplant patients. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 37, p. 3738-3742, 2005.
56. NISHIDA, S. *et al.* Sirolimus (rapamycin) based rescue treatment following chronic rejection after liver transplantation. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 33, p. 1495, Feb/Mar. 2001.
57. PETERS, T.G. *et al.* Differences in patient and transplant professional perceptions of immunosuppression-induced cosmetic side effects. **Transplantation**, v. 78, n. 4, p. 537-543, Aug. 2004.
58. PRAHBU, A.; MEHTA, D.S. A morphologic comparison of gingival changes influenced by cyclosporin and tacrolimus in rats: an experimental study. **Journal of Periodontology**, v. 77, n.2, p. 265-270, Feb. 2006.
59. RADWAN-OCZKO, M. *et al.* Risk factors of gingival overgrowth in kidney transplant recipients treated with cyclosporine A. **Annals of Transplantation**, v. 8, n. 4, p. 57-62, 2003.
60. RATEITSCHAK-PLÜSS, E.M. *et al.* Initial observation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 10, p. 237-246, 1983.
61. RIBES, D. *et al.* Combined use of tacrolimus and sirolimus in de novo renal transplant patients: current data. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 37, p. 2813-2816, 2005.

62. RODRIGO, E. *et al.* Higher initial tacrolimus blood levels and concentration-dose ratios in kidney transplant recipients who develop diabetes mellitus. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 37, p. 3819-3820, 2005.
63. SAVAGE, N.W.; SEYMOUR, G.J.; ROBINSON, M.F. Cyclosporin-A induced gingival enlargement: a case report. **Journal of Periodontology**, v. 58, n. 7, p. 475-480, July 1987.
64. SAXER, U.P.; MÜHLEMANN, H.R. Motivation and education (in German). **Suisse d'Odonto-Stomatologie Schweizeische Monatsschrift für Zahnheilkunde**, v. 85, n. 9, p. 905-919, Sep. 1975.
65. SEYMOUR, R.A.; SMITH, D.G.; TURNBULL, D.N. The effects of phenytoin and sodium valproate on the periodontal health of adult epileptic patients. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 12, n. 6, p. 413-419, July 1985.
66. SEYMOUR, R.A. Calcium channel blockers and gingival overgrowth. **British Dental Journal**, v. 170, n.10, p. 376-379, May 1991.
67. SEYMOUR, R.A.; JACOBS, D.J. Cyclosporin and the gingival tissues. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 19, p. 1-11, 1992.
68. SEYMOUR, R.A.; THOMASON, J.M.; ELLIS, J.S. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 23, n. 3, p. 165-175, Mar. 1996.
69. SEYMOUR, R.A.; ELLIS, J.S.; THOMASON, J.M. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 27, n. 4, p. 217-223, Apr. 2000.
70. SEYMOUR, R.A. Effects of medications on the periodontal tissues in health and disease. **Periodontology 2000**, v. 40, p. 120-129, 2006.
71. SHAPIRO, R. *et al.* A prospective, randomized trial of FK506/prednisone vs FK506/azathioprine/prednisone in renal transplant patients. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 27, n. 1, p. 814-817, Feb. 1995.
72. SILNESS, J.; LÖE, H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 22, p. 121-135, Feb. 1964.
73. SINDHI, R. *et al.* Sirolimus for rescue and primary immunosuppression in transplanted children receiving tacrolimus. **Transplantation**, v. 72, n. 5, p. 851-855, Sep. 2001.

74. SOMACARRERA, M.L. *et al.* Factors related to the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth in transplant patients. A longitudinal study. **Journal of Periodontology**, v. 65, n. 7, p. 671-675, July 1994.
75. SPOLIDORIO, L.C.; SPOLIDORIO, D.M.; HOLZHAUSEN, M. Effects of long-term therapy on the periodontium of rats. **Journal of Periodontal Research**, v. 39, n. 4, p. 257-262, Aug. 2004.
76. SPOLIDORIO, L.C. *et al.* Oral health in renal transplant recipients administered cyclosporin A or tacrolimus. **Oral Diseases**, v. 12, n. 6, p. 309-314, May 2006.
77. TACK, D.A.; ROGERS, R.S. Oral drug reactions. **Dermatologic Therapy**, v. 15, p. 236-250, 2002.
78. THOMAS, D.W. *et al.* Cyclosporin A-induced gingival overgrowth is unrelated to allograft function in renal transplant recipients. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 28, n. 7 p. 706-709, July 2001.
79. THOMASON, J.M.; SEYMOUR, R.A.; RAWLINS, M.D. Incidence and severity of phenytoin-induced gingival overgrowth in epileptic patients in general medical practice. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, v. 20, p. 288-291, 1992.
80. THOMASON, J.M.; SEYMOUR, R.A.; RICE, N. The prevalence and severity of cyclosporin and nifedipine-induced gingival overgrowth. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 20, n. 1, p. 37-40, Jan. 1993.
81. THOMASON, J.M.; KELLY, P.J.; SEYMOUR, R.A. The distribution of gingival overgrowth in organ transplant patients. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 23, p. 367-371, 1996.
82. THOMASON, J.M.; SEYMOUR, R.A.; ELLIS, J.S. Risk factors for gingival overgrowth in patients medicated with cyclosporin in the absence of calcium channel blockers. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 32, p. 273-279, 2005.
83. THORP, M. *et al.* The effect of conversion from cyclosporin to tacrolimus on gingival hyperplasia, hirsutism and cholesterol. **Transplantation**, v. 69, p.1218-1220, 2000.
84. UNDRE, N.A. *et al.* Pharmacokinetics of FK506 and mycophenolic acid after the administration of FK506-based regimen in combination with mycophenolate mofetil in kidney transplantation. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 30, n. 4, p. 1299-1303, June 1998.
85. UNDRE, N.A.; STEVENSON, P.; SCHÄFER, A. Pharmacokinetics of tacrolimus: clinically relevant aspects. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 31, p. 21-24, 1999.

86. van der SCHAAF, M.R. *et al.* Hypertension after renal transplantation. Calcium channel blockers or converting enzyme blockade? **Hypertension**, v. 25, p. 77-81, 1995.
87. van HOOFF, J.P. *et al.* Dosing and management guideleines for tacrolimus in renal transplant patients. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 31, p. 54-57, 1999.
88. WILSON, R.F. *et al.* Contribution of individual drugs to gingival overgrowth in adult and juvenile renal transplant patients treated with multiple therapy. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 25, p. 457-464, 1998.
89. WONDIMU, B.; NEMETH, A.; MODEER, T. Oral health in liver transplant children administered cyclosporin A or tacrolimus. **International Journal of Paediatric Dentistry**, v. 11, n. 6, p. 424-429, Nov. 2001.
90. WRIGHT, H.J.; CHAPPLE, I.L.; MATTHEWS, J.B. TGF-beta isoforms and TGF-beta receptors in drug-induced and hereditary gingival overgrowth. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 30, n. 5, p. 281-289, May 2001
91. WRIGHT, G.; WELBURY, R.R.; HOSEY, M.T. Cyclosporin-induced gingival overgrowth in children. **International Journal of Paediatric Dentistry**, v. 15, n. 6, p. 403-411, Nov. 2005.
92. ZUCKER, M.J. *et al.* De novo imunossuppression with sirolimus and tacrolimus in he art transplant recipients compared with cyclosporine and mycophenolate mofetil: a one-year follow-up analysis. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 37, p. 2231-2239, 2005.

**ANEXO A**

Belo Horizonte, 5 de maio de 2006.

De: Prof. Heloísio de Rezende Leite  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Para: Erika Storck Cezário  
Faculdade de Odontologia – PUC Minas

Prezado(a) pesquisador(a),

O Projeto de Pesquisa CAAE 0039.0.213.000-06 “*Prevalência, gravidade e fatores de risco associados ao aumento gengival em pacientes transplantados tratados com ciclosporina-A, tacrolimus sirolimus*” foi **aprovado com pendência** no Comitê de Ética em Pesquisa da PUC Minas.

O CEP PUC Minas solicita apresentação de parecer de “aprovação” ou “Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE)” do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Felício Rocho.

**Obs.: Informamos que a(s) pendência(s) devem ser encaminhadas ao CEP em até 60 dias a partir da data de recebimento desse parecer (conforme Res. CNS 196/96 – Item VII.13.b). Não ocorrendo a entrega nesse prazo, o projeto terá seu registro cancelado no CEP PUC Minas.**

Atenciosamente,

Heloísio de Rezende Leite  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa – PUC Minas

**ANEXO B****Parecer nº. ETIC 514/05****Interesse: Prof. Fernando de Oliveira Costa  
Colegiado Pós-Graduação - Faculdade de Odontologia****DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 08 de março de 2006, o projeto de pesquisa intitulado <<Prevalência, incidência, gravidade e fatores de risco associados ao crescimento gengival, em pacientes pré-transplantados e/ou transplantados tratados com Ciclosporina-A, Tacrolimus e Sirolimus>> bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
**Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia**  
**Presidente do COEP/UFMG**



Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Felício Rocho  
 Coordenador Des. Francisco Kupidlowski  
 Telefax: (31) 3295-3795

**PARECER CONSUBSTANCIADO REFERENTE AO  
 PROJETO DE PESQUISA:**



Belo Horizonte, 05 de Abril de 2006.

Prezado Dra. Fernanda Mafra Siqueira,

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Felício Rocho analisou e aprovou sem restrições, em reunião realizada em 29 de Março de 2006, o projeto intitulado: **"PREVALÊNCIA, INCIDÊNCIA, GRAVIDADE E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO CRESCIMENTO GENGIVAL, EM PACIENTES PRÉ-TRANSPLANTADOS E/OU TRANSPLANTADOS TRATADOS COM CICLOSPORINA-A, TACROLIMUS E SIROLIMUS."**, protocolado neste CEP/HFR com o nº 141/05.

Atenciosamente,



Des. Francisco Kupidlowski  
 Coordenador do CEP/HFR



HOSPITAL FELÍCIO ROCHO S.A.S. - Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil  
 CEP: 30137-000 - Fone/Fax: (31) 3295-3294 / 3295-3295-3296  
 www.hospitalrocho.org.br

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Belo Horizonte, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

Estamos realizando uma pesquisa sobre a relação de aumento gengival induzido pelo uso do imunossupressor tacrolimus em pacientes transplantados. Serão colhidas informações do prontuário médico e diretamente com o paciente. Será também realizado um exame clínico. Esse exame, além de não oferecer nenhum desconforto, é gratuito e não oferece nenhum risco a saúde. Quando detectada a presença do aumento gengival que necessite de tratamento, o paciente será encaminhado para tratamento nas clínicas de Periodontia da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais ou para a Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais. Todas as informações colhidas terão finalidade exclusivamente científica e a não identificação do paciente na pesquisa será preservada. A participação no estudo pode ser cancelada e este consentimento retirado pelo paciente a qualquer momento da pesquisa.

Este documento tem como objetivo propor a sua participação neste estudo.

**CONSENTIMENTO**

Eu, \_\_\_\_\_

Autorizo a cirurgiã-dentista Erika Storck Cezário a realizar meu exame clínico periodontal, a ter acesso a informações contidas no meu prontuário médico acerca de minha saúde geral, assim como a utilização de todos estes dados no estudo por ela realizado. Afirmando que fui devidamente esclarecido quanto aos objetivos da pesquisa, quanto à preservação da minha imagem, da minha não identificação e quanto ao destino dos dados coletados. Ainda, que posso a qualquer momento da pesquisa retirar esse consentimento.

Belo Horizonte, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_

**APÊNDICE B**

Assinatura do paciente ou responsável

**IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE** NÚMERO: \_\_\_\_\_ PRONTUÁRIO NÚMERO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_ TELEFONE: \_\_\_\_\_

IDADE: \_\_\_\_\_ ( ) M ( ) F PESO: \_\_\_\_\_ TRANSPLANTE

DE: \_\_\_\_\_ DATA DO TRANSPLANTE: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

DOADOR ( ) VIVO ( ) CADÁVER RENDA FAMILIAR ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5 OU MAIS SALÁRIOS

USO PRÉVIO DE IMUNOSSUPRESSOR: \_\_\_\_\_

DADOS FARMACOLÓGICOS

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ EXAME: \_\_\_\_\_

IMUNOSSUPRESSOR	DOSE	NÍVEL SÉRICO
USO DE BCC		
USO DE AZA		
USO DE PRED		
CREATININA		
OUTRAS DROGAS		

CLASSIFICAÇÃO QUALITATIVA: ÍNDICE DE SANGRAMENTO PAPILAR – ÍNDICE DE PLACA

MÉDIA DE AG: \_\_\_\_\_ %AG: \_\_\_\_\_ CLINICAMENTE SIGNIFICATIVO: \_\_\_\_\_

VALOR MÉDIO DO ÍNDICE DE PLACA: \_\_\_\_\_

OBSERVAÇÕES: \_\_\_\_\_

SUPERIOR

VESTIBULAR

13 12 11 21 22 23

LINGUAL

LINGUAL

43 42 41 31 32 33

VESTIBULAR

INFERIOR

▲ → VERT 1, 2, 3  
 ▲ → HORIZ 1 2  
 ○ → SANG. SIM / NÃO  
 ⊗ → ÍNDICE DE PLACA

## APÊNDICE C

### **AUMENTO GENGIVAL EM INDIVÍDUOS TRANSPLANTADOS RENAIIS TRATADOS COM TACROLIMUS NA AUSÊNCIA DE BLOQUEADORES DE CANAIS DE CÁLCIO**

Erika Storck Cezário, Luís Otávio de Miranda Cota, Sérgio Diniz Ferreira, Fernanda Mafra Siqueira, Elton Gonçalves Zenóbio, Fernando de Oliveira Costa

#### **RESUMO**

O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência do aumento gengival em indivíduos transplantados renais sob regime de manutenção em um hospital tratados com tacrolimus na ausência de bloqueadores de canais de cálcio e investigar o efeito de variáveis de risco potenciais relacionadas a esta alteração. Para tanto, a amostra final foi constituída de 112 indivíduos. O aumento gengival foi avaliado de acordo com o método proposto por Costa *et al* (2006). Dados farmacológicos, demográficos e os índices de sangramento papilar e de placa foram coletados. Os resultados obtidos demonstraram que o aumento gengival clinicamente significativo esteve presente em 12,5% dos indivíduos examinados. Na análise de regressão univariada as variáveis de risco encontradas foram os índices de sangramento papilar e de placa, uso prévio de ciclosporina e dose de azatioprina. No modelo de regressão final, estas mesmas variáveis foram consideradas de risco, com exceção do índice de placa. Adicionalmente, no modelo de regressão final, o tempo de transplante também figurou como variável de risco. Concluiu-se que o aumento gengival induzido por tacrolimus na ausência de bloqueadores de canais de cálcio representa um problema significativo nos indivíduos examinados.

Palavras-chave: transplante, aumento gengival, tacrolimus, bloqueadores de canais de cálcio

## **Introdução**

O transplante de órgãos tornou-se um procedimento consolidado na prática médica e o número de cirurgias tem aumentado consideravelmente nos últimos anos devido ao desenvolvimento de regimes imunossupressores que visam reduzir os problemas inerentes à rejeição (HALLORAN, 2000).

O advento de novos imunossupressores como o tacrolimus (TAC), introduzido em 1987 e formalmente conhecido como FK-506, proporcionou a equipe médica alternativas à terapia com ciclosporina (CsA) (ARTZ *et al*, 2004; CABEZÓN *et al*, 2005; MORALES *et al*, 2005). O TAC levou a uma redução na incidência de rejeição aguda e crônica dos transplantes e, conseqüentemente, uma elevação nas taxas de sobrevivência do paciente e do órgão transplantado (MORALES *et al*, 2005).

Os regimes de imunossupressão com TAC podem ser constituídos por um único agente terapêutico ou por múltiplos agentes, que normalmente podem também contribuir para ao desenvolvimento de vários efeitos colaterais, dentre eles o aumento gengival (AG) (ELLIS *et al*, 2004a; KOTHARI *et al*, 2004; CHEN *et al*, 2005, COSTA *et al*. 2006).

Dados sobre prevalência de AG induzido por TAC são escassos e controversos, os relatos variam desde a ausência de CG a taxas de 15 a 28,5% (McKAIG *et al*, 2002; ELLIS *et al*, 2004a; COSTA *et al*, 2006; SPOLIDORIO *et al*, 2006). Além disso, alguns estudos revelaram que o AG observado em indivíduos medicados com o TAC é menos prevalente e de menor gravidade quando comparado a CsA (ELLIS *et al*, 2004a; COSTA *et al*, 2006). Outros indicam que o TAC não induz o AG (JAMES *et al*, 2000; JAMES *et al*, 2001; McKAIG, KELLY, SHAW, 2002).

Diferentes tipos de bloqueadores de canais de cálcio (BCC), como nifedipina, diltiazem, verapamil, nitredipina, felodipina e anlodipina são descritos como indutores do AG (SEYMOUR

& SMITH, 1991; BROWN *et al*, 1990; LOMBARDI *et al*, 1991; JORGENSEN, 1997 e KARPINIA *et al*, 1996). A associação de BCC, usualmente nifedipina, aos imunossupressores, constitui uma rotina na terapia dos indivíduos submetidos a transplante de órgãos. Os BCC são medicamentos amplamente utilizados no tratamento da hipertensão pós-transplante além de diminuir a nefrotoxicidade causada pelos imunossupressores inibidores de calcineurina, isto é, o TAC e a CsA (van der SCHAAF *et al*, 1995).

Pesquisadores têm demonstrado que o uso de BCC pode ter um efeito sinérgico quando associados aos inibidores de calcineurina (BOKENKAMP *et al*, 1994; MARGIOTTA *et al*, 1996). Assim, a medicação concomitante de BCC e inibidores de calcineurina pode aumentar a prevalência e a gravidade do AG (ELLIS *et al*, 2004a; THOMASON, SEYMOUR, ELLIS, 2005). Estudos de Mckaig *et al* (2002) e Spolidorio *et al* (2006) somente relatam AG induzido por TAC na presença de BCC. Assim, hipoteticamente o AG neste regime de imunossupressão poderia estar relacionado ao uso de BCC, o que por si só causam AG.

Dados controversos sobre AG associado a doses e nível sérico de imunossupressores são reportados na literatura (COSTA *et al*, 2006). Alguns estudos defendem a hipótese de que uma dose mínima do imunossupressor seja necessária para desencadear o início e o desenvolvimento do AG (MELLER *et al*, 2002). A patogênese desta alteração é um processo complexo que envolve aspectos similares ao CG induzido por outras drogas, especialmente a CsA (ELLIS *et al*, 2004b). Entretanto há estudos que não verificaram a existência de uma correlação positiva entre AG e dose de TAC (ELLIS *et al*, 2004a, COSTA *et al*, 2006).

Além disso, o papel de medicamentos como a azatioprina (AZA) e a prednisolona (PRED), freqüentemente associados ao regime imunossupressor com TAC, permanece obscuro. Há relatos reportando o efeito protetor destas drogas na patogênese do AG devido às suas

propriedades antiinflamatórias (THOMASON *et al*, 2005; SEYMOUR, 2006). Outros apontam para uma relação inversa entre AZA, PRED e gravidade do AG (ELLIS *et al*, 2004a; COSTA *et al*, 2006).

Em relação às variáveis periodontais índice de placa e índice de sangramento papilar existem estudos que as correlacionam como variáveis de risco para o AG (AAP, 2004; SEYMOUR, 2006) enquanto outros falharam em demonstrar uma relação positiva entre estas e o CG (McKAIG, KELLY, SHAW, 2002, SPOLIDORIO *et al*, 2006).

A justificativa para esta pesquisa baseia-se no pequeno número de estudos sobre AG induzido pelo uso de TAC, particularmente na ausência de BCC e da necessidade de maiores esclarecimentos na relação entre as variáveis farmacológicas, demográficas e periodontais na patogênese e desenvolvimento do AG. Assim, o objetivo deste estudo é determinar a prevalência e gravidade do AG e adicionalmente, investigar os prováveis efeitos de variáveis de risco associadas a mudanças gengivais em indivíduos transplantados renais tratados com TAC na ausência de BCC.

## **Materiais e Métodos**

A amostra deste estudo foi constituída por 205 indivíduos transplantados renais selecionados da Unidade de Transplantes do Hospital Felício Rocho, localizado no município de Belo Horizonte, Minas Gerais. Os exames foram realizados no período entre janeiro de 2005 a julho de 2006. Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: tempo de transplante igual ou maior a dois meses, idade mínima de 18 anos, medicação com TAC na ausência de qualquer tipo de BCC e presença de, pelo menos, seis dos 12 dentes anteriores. Assim, a amostra final constou

de 112 indivíduos, sendo o AG avaliado em relação às seguintes variáveis: idade, gênero, peso, índice de placa e de sangramento papilar, tempo de transplante, nível sérico de TAC, doses de AZA, PRED e de TAC.

Todos os indivíduos que concordaram em participar da pesquisa assinaram o consentimento livre e esclarecido. Este estudo recebeu a aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital Felício Rocho, da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais e da Universidade Federal de Minas Gerais.

### **Exame periodontal**

A avaliação gengival foi realizada por um periodontista treinado e calibrado, cego em relação à identidade e história médica do paciente. A calibração foi feita no início do estudo e repetida um mês após. Para determinar a confiabilidade intra-examinador, 10 indivíduos foram reexaminados em relação aos índices de sangramento papilar e CG. Ambos os escores  $\kappa$  foram maiores que 0,92.

O nível de higiene bucal foi avaliado utilizando-se o índice de placa elaborado por Silness & Løe (1964). As avaliações foram realizadas nas superfícies lingual, vestibular e interproximais dos seis dentes anteriores das arcadas superior e inferior. Os escores para cada sítio foram somados e os valores médios anotados. O índice de sangramento papilar (SAXER & MÜHLEMAN, 1975) foi obtido das áreas interproximais dos seis dentes anteriores de ambas as arcadas.

O AG foi avaliado visualmente por meio do método proposto por Costa *et al* (2006), modificado de Seymour *et al* (1985) e de Thomason *et al* (1993). As papilas vestibulares e linguais dos seis dentes anteriores poderiam receber um escore entre 0 e 5, dependendo da

quantidade de CG vertical e horizontal. Um total de 20 papilas foi selecionado e examinado, podendo apresentar um escore máximo de AG de 100, o qual pode ser expresso em porcentagem. Indivíduos exibindo escores  $\geq 30$  foram considerados portadores de CG clinicamente significativo (THOMASON *et al*, 1993).

### **Variáveis farmacológicas**

A história médica de cada indivíduo, incluindo medicação prévia com CsA foi obtida a partir do prontuário médico. Como parte da terapia de manutenção, os indivíduos transplantados realizam regularmente exames sanguíneos e de concentração sérica de TAC. Os dados dos exames mais recentes foram registrados e usados na análise. Os registros médicos dos pacientes foram confirmados pela equipe médica de transplante do hospital. Após a coleta dos dados dos prontuários por um examinador, o indivíduo era encaminhado para a avaliação gengival. Dados periodontais como profundidade de sondagem e nível clínico de inserção não foram registrados uma vez que a variável dependente do estudo relaciona-se a mudanças gengivais.

### **Análise estatística**

Os dados dos indivíduos, incluindo as variáveis demográficas, farmacológicas e periodontais foram coletados e transcritos para um *software*<sup>2</sup> de análise estatística. A comparação das variáveis entre os dois grupos, isto é, aqueles que apresentaram CG  $\geq 30$  e aqueles que exibiram CG  $< 30$  foi feita por meio da análise independente t não pareada, teste do  $\chi^2$  ou teste de Mann-Whitney. A fim de avaliar o efeito de cada variável independente sobre a gravidade do CG em ambos os grupos os dados foram examinados por meio de análise de regressão univariada. Os

<sup>2</sup> Statistical Package for Social Sciences, Version 9.0 for Windows, SPSS. Chicago, IL.

efeitos das variáveis sobre os escores de CG foram subsequentemente examinados utilizando a análise de regressão multivariada *bakward stepwise* e o modelo linear geral. Os coeficientes de regressão, intervalos de confiança (IC, 95%), valores de  $\rho$  e  $R^2$  ajustados também são relatados.

## Resultados

Todos os indivíduos incluídos no estudo eram transplantados renais, sendo que 71,7% dos indivíduos apresentaram mais de 12 meses pós-transplante (2 - 128 meses). A média de idade foi de 46,2 ( $\pm 15.2$ ).

Os indivíduos foram inicialmente dicotomizados em dois grupos: aqueles com ausência ou com AG não clinicamente significativo, isto é  $< 30\%$  ( $n = 98$ ) e aqueles que apresentaram AG clinicamente significativo ( $\geq 30\%$ ,  $n = 14$ ). Comparações de variáveis demográficas, periodontais e farmacológicas entre estes dois grupos são mostrados na tabela 1.

A prevalência de AG clinicamente significativo na amostra estudada foi de 12,5% ( $n=14$ ), não sendo observadas diferenças estatisticamente significativa entre os grupos em relação à idade e gênero.

Indivíduos com AG clinicamente significativo apresentaram maiores médias de índice de placa ( $p=0.0058$ ) e índice de sangramento papilar ( $p= 0.0028$ ) quando comparados com indivíduos com  $CG < 30\%$ .

Adicionalmente, os resultados demonstraram que o tempo de transplante, as doses de prednisolona, azatioprina e TAC bem como o uso prévio de CsA não diferiram significativamente entre os indivíduos com e sem AG clinicamente significativo (TAB. 1).

A tabela 2 mostra o efeito de cada variável sobre a gravidade do AG. A análise de regressão univariada aponta relações significativas entre o AG e o índice de sangramento papilar

( $p = 0,0092$   $R^2 = 16,48$ ). Outras variáveis independentes identificadas como de potencial risco para a gravidade das alterações gengivais foram o índice de placa ( $p = 0,042$ ,  $R^2 = 9,81$ ), o uso prévio de CsA ( $p = 0,036$ ,  $R^2 = 9,45$ ), dose de AZA ( $p = 0,011$ ,  $R^2 = 13,38$ ) e tempo de transplante ( $p = 0,047$ ,  $R^2 = 1,45$ ). Idade, gênero, peso, dose e concentração sérica de TAC bem como dose de PRED não foram significativamente associadas ao AG.

As variáveis dose e concentração sérica de TAC foram analisadas de forma dicotômica para o uso concomitante com PRED (FIG. 1) e AZA (FIG. 2). A análise dos resultados revela que indivíduos medicados com TAC associado a PRED recebem doses menores de TAC (média de 1,845 mg/dia) quando comparados aos indivíduos não tratados com PRED (média de 2,50 mg/dia) ( $p = 0,0031$ ). A concentração sérica de TAC se apresenta mais elevada nos indivíduos medicados com PRED (média de 5,98  $\mu\text{g/l}$ ) em relação aos indivíduos que não recebem PRED (média de 5,78  $\mu\text{g/l}$ ) ( $p = 0,0052$ ).

Em indivíduos medicados com AZA, observa-se que tanto a dose quanto a concentração sérica de TAC são menores (médias de 1,782 mg/dia e 6,30  $\mu\text{g/l}$ ) quando comparadas às do grupo que não é submetido à terapia associada com AZA (médias de 2,23 mg/dia e 6,82  $\mu\text{g/l}$ ) ( $p = 0,0029$  e  $p = 0,0046$ ).

O modelo multivariado final incluindo todas as variáveis é mostrado na TAB 3. A análise de regressão *backward stepwise* revelou que o uso prévio de CsA ( $p = 0,036$ ; coef = 9,98), o índice de sangramento papilar ( $p = 0,004$ ; coef = 13,94), tempo de transplante ( $p = 0,043$ ; coef = 0,052) e dose de azatioprina ( $p = 0,0025$ ; coef = -0,53) foram associadas ao CG ( $R^2$  ajustado = 41,6%).

## Discussão

O AG como um efeito colateral associado ao uso de drogas como a CsA (RATEITSCHAK-PLÜS *et al*, 1983; THOMASON, SEYMOUR, RICE, 1993; AAP, 2004; THOMASON *et al* 2005; SEYMOUR, 2006) e BCC (SEYMOUR and SMITH, 1991; BROWN *et al*, 1990; LOMBARDI *et al*, 1991; JORGENSEN, 1997 e KARPINIA *et al*, 1996, MISSOURIS *et al*, 2000) têm sido extensivamente reportados. Entretanto, a literatura ainda apresenta poucos estudos consistentes sobre prevalência do AG relacionado ao uso do TAC (ELLIS *et al*, 2004a; COSTA *et al*, 2006).

Relatos controversos sobre AG induzido pelo uso de TAC são reportados na literatura. Ellis *et al* (2004a) reportam uma taxa de prevalência de AG de 15%, enquanto Costa *et al* (2006) reportam 17,9%. Deve ser ressaltado que estes estudos incluem o uso concomitante de BCC e há uma escassez de estudos sobre AG relacionado ao TAC na ausência de BCC. Os resultados de nosso estudo indicam que o AG clinicamente significativo, isto é,  $CG \geq 30\%$ , ocorreu em 12,5% dos indivíduos medicados com TAC na ausência de BCC ( $n = 14$ ). Entretanto, estudos de McKaig, Kelly, Shaw (2002) numa amostra de 20 indivíduos e Spolidorio *et al* (2006) em 6 indivíduos não verificaram a presença de AG induzido por TAC na ausência de BCC. Contudo, estes estudos apresentam amostras limitadas. James *et al* (2000) relatam a ocorrência de completa regressão do AG em um indivíduo submetido à conversão de terapia com CsA para TAC na ausência de BCC. Todavia, é importante ressaltar que a variabilidade na prevalência do AG induzido somente por TAC pode ser atribuída a diversos fatores como diferentes parâmetros utilizados para definir AG clinicamente significativo, número de indivíduos da amostra e examinadores envolvidos (equipe médica versus cirurgiões-dentista). Ressalta-se que além do

pequeno número de estudos de prevalência de AG induzido por TAC na literatura, este estudo apresenta uma amostra bem maior que os reportados por estudos prévios.

Um maior risco para o AG tem sido previamente reportado na presença de maiores índices de placa e inflamação gengival (THOMASON *et al*, 1996; SEYMOUR *et al* 2000, AAP 2004, THOMASON *et al* 2005, COSTA *et al* 2006). As variáveis periodontais, índice de placa e índice de sangramento papilar, apresentaram-se maiores nos indivíduos que exibiram  $CG \geq 30\%$  e o modelo univariado de regressão revelou que estas variáveis permaneceram significativas neste modelo ( $p = 0,0042$  e  $0,0092$ , respectivamente). Estes dados estão em concordância com aqueles obtidos por Ellis *et al* (2004a) e Costa *et al* (2006), mas não são corroborados por Spolidorio *et al* (2006). Adicionalmente, o modelo multivariado revelou ausência do índice de placa, mas o índice de sangramento papilar aparece como variável fortemente relacionada ao AG (coeficiente 13,94,  $p = 0,004$ ). Este achado realça o papel primário da inflamação na ocorrência do AG. O índice de sangramento papilar também foi significativamente descrito nos estudos de Seymour *et al* (2000); Ellis *et al* (2004a); Thomason *et al* (2005) e Costa *et al* (2006). Entretanto, confrontando índice de placa e sangramento papilar com CG em estudos transversais torna-se difícil identificar qual fator nesta relação apresenta causalidade.

A literatura documenta o papel da idade como variável de risco para o AG (SEYMOUR *et al*, 1996; AAP, 2004, SEYMOUR, 2006). Em nosso estudo a idade não foi considerada variável de risco associada ao AG. Este resultado está em discordância àquele obtido por Ellis *et al* (2004b) que verificaram que este fator está relacionado ao AG em indivíduos sob terapia imunossupressora na ausência de BCC.

Dados controversos em relação ao tempo de transplante como variável associada à gravidade do AG são reportados. No presente estudo, os modelos de análise uni ( $p = 0.047$ ) e

multivariada (coeficiente 0,052,  $\rho = 0,043$ ) revelaram que o tempo do transplante é uma variável de risco para o AG. Há autores que constataram que o tempo de transplante não foi positivamente associado ao AG (ELLIS *et al*, 2004a; 2004b; COSTA *et al*, 2006). Thomason *et al* (2005) em um estudo de indivíduos sob uso de CsA na ausência de BCC revelaram que esta variável foi um fator de risco positivo para o AG (THOMASON *et al*, 2005). Entretanto, devido a temporalidade e necessidade de padronização desta variável esta questão deve ser melhor esclarecida em estudos prospectivos.

O uso prévio de CsA no modelo univariado ( $p=0,032$ ) e no modelo multivariado (coeficiente 9,98,  $\rho = 0,036$ ) foi apontado como fator de risco para o CG e este achado está em concordância ao obtido por Ellis *et al* (2004a) e Costa *et al* (2006). Deve ser ressaltado que a CsA é uma droga imunossupressora fortemente relacionada ao CG (AAP, 2004), entretanto alguns estudos têm revelado que a modificação de CsA para TAC têm um efeito rápido na redução do AG (JAMES *et al*, 2000). Todavia, esta questão também não pode ser respondida por estudos transversais, pois requer avaliações longitudinais para sua elucidação.

Variáveis farmacológicas como dose de PRED e dose e concentração sérica de TAC não foram significativamente associadas a variável dependente AG. Dados sobre o papel da dose e nível sérico de TAC no AG são escassos. Costa *et al* (2006) e Ellis *et al* (2004a) não encontraram associação entre estas variáveis e gravidade do AG. Contudo, deve ser ressaltado que ao longo do tempo os indivíduos apresentam a possibilidade de receber diferentes concentrações das doses de TAC e o último registro de prontuário pode não revelar a exposição global à droga. Assim, semelhantemente ao relatado para as variáveis farmacológicas anteriores, estudos prospectivos são necessários para esclarecer esta questão.

O papel da AZA no AG tem sido discutido em pesquisas recentes e têm sido postulado que suas propriedades antiinflamatórias podem apresentar um efeito inverso no AG (THOMASON *et al*, 2005; COSTA *et al*, 2006). Este estudo demonstrou que indivíduos submetidos à terapia combinada com AZA requerem menores doses de TAC quando comparados aos indivíduos que não recebem esta droga. Dosagem de AZA nos modelos uni ( $\rho = 0,011$ ) e multivariado (coeficiente  $- 0,53$ ,  $\rho = 0,0025$ ) foi significativamente apontada como variável de risco associada ao CG. Entretanto, parece que o papel da AZA no AG está provavelmente mais relacionado ao seu efeito antiinflamatório, pois dosagem e nível sérico de TAC não se relacionaram a variável dependente AG.

Os achados de nosso estudo indicam que o AG em indivíduos transplantados renais tratados com TAC na ausência de BCC foi um achado significativo, apesar de menor prevalência e gravidade que os reportados aos demais regimes de imunossupressão, sendo o uso do TAC um risco e um problema que merece atenção dos profissionais de saúde.

### **Conclusões**

Os resultados do presente estudo revelaram que em indivíduos sob o uso de TAC na ausência de BCC, variáveis como uso prévio de CsA, tempo de transplante e dose de AZA foram fortemente associadas ao AG. Além disso, a inflamação gengival representada pelo índice de sangramento papilar também constituiu uma variável de relacionada à gravidade do AG. Assim, este estudo sinaliza para a necessidade de estudos prospectivos a fim de elucidar prováveis efeitos protetores e sinérgicos de variáveis farmacológicas e periodontais na gravidade do AG.

**Referências**

1. American Academy of Periodontology. Drug-associated gingival enlargement. *J Periodontol* 2004; 75: 1424-1431.
2. Artz, MA, Boots JMM, Ligtenberg G, *et al.* Conversion from cyclosporine to tacrolimus improves quality-of-life indices, renal graft function and cardiovascular risk profile. *Am J Transplant* 2004; 4: 937-945.
3. Bokenkamp A, Bohnhorst B, Beier C, Albers N, Offner G, Brodehl J. Nifedipine aggravates ciclosporine A-induced gingival hyperplasia. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 181-185.
4. Brown RS, Sein P, Corio R, Bottomley WK. Nitrendipine-induced gingival hyperplasia. First case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 593-596.
5. Cabezón S Lage E, Hinojosa R, Ordonez A, Campos A. Sirolimus improves renal function in cardiac transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37:1546-1547.
6. Chen YH, Zheng KL, Chen LZ *et al.* Clinical pharmacokinetics of tacrolimus after the first oral administration in combination with mycophenolate mofetil and prednisone in chinese renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; 37: 4246-4250.
7. Costa FO, Ferreira SD, Cota LOM, Costa JE, Aguiar MA. Prevalence, severity, and risk variables associated with gingival overgrowth in renal transplant subjects treated under tacrolimus or cyclosporin regimens. *J Periodontol* 2006; 77: 969-975.
8. Ellis JS, Seymour A, Taylor JJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth in transplant patients immunosuppressed with tacrolimus. *J Clin Periodontol* 2004a; 31: 126-131.

9. Ellis JS, Morgan CL, Kirby JA, Taylor JJ, Thomason JM. Plasma TGF- $\beta$ 1 as a risk factor for gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 2004b; 31: 863-868.
10. Halloran PF. Sirolimus and cyclosporine for renal transplantation. *Lancet* 2000; 356: 179-180.
11. James JA, Boomer S, Maxwell AP, et al. Reduction in gingival overgrowth associated with conversion from cyclosporin A to tacrolimus. *J Clin Periodontol* 2000b; 27: 144-148.
12. James JA, Jamal S, Hull PS, et al. Tacrolimus is not associated with gingival overgrowth in renal transplant patients. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 848-852.
13. Jorgensen MG. Prevalence of amlodipine-related gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1997; 68: 676-678.
14. Karpinia KA, Matt M, Fennell RS 3<sup>RD</sup>, Hefti AF. Factors affecting cyclosporin-induced gingival overgrowth in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Dent* 1996; 18: 450-455.
15. Kothari J, Nash M, Zaltzman J, Prasad GVR. Diltiazem use in tacrolimus-treated renal transplant recipients. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29: 425-430.
16. 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: 128-134.
17. McKaig SJ, Kelly D, Shaw L. Investigation of the effect of FK-506 (tacrolimus) and cyclosporin on gingival overgrowth following paediatric liver transplantation. *Int J Paediatr Dent* 2002; 12: 398-403.

18. Meller AT, Rumjanek VM, Sansone C, Allodi S. Oral mucosa alterations induced by cyclosporin in mice: morphological features. *J Periodont Res* 2002; 37: 412-415.
19. Missouriis GG, Kalaitzidis RG, Cappucio FP, MacGregor GA. Gingival hyperplasia caused by calcium channel blockers. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 155-156.
20. Morales JM, Andrés A, Dominguez-Gil B, *et al.* Ten years of treatment is related to an excellent renal function, allowing monotherapy in a large proportion of cases: unicentric results of the tacrolimus versus cyclosporine A European multicentric study in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2005; 37: 3738-3742.
21. Rateitschak-Plüss EM, Hefti A, Lörtscher R, Thiel G. Initial observation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. *J Clin Periodontol* 1983; 10: 237-246.
22. Sanches MH. Oral health in renal transplant recipients administered cyclosporin A or tacrolimus. *Oral Dis* 2006; 12: 309-314.
23. Saxer UP, Mühlemann HR. Motivation and education (in German). *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd* 1975; 85: 905-919.
24. Seymour RA, Smith DG, Turnbull DN. The effects of phenytoin and sodium valproate on the periodontal health of adult epileptic patients. *J Clin Periodontol* 1985; 12: 413-419.
25. Seymour RA, Smith DG. The effect of a plaque control programme on the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival changes. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 107-110.
26. Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 165-175.

27. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 217-223.
28. Seymour RA. Effects of medications on the periodontal tissues in health and disease. *Periodontol 2000* 2006; 40: 120-129.
29. Silness J, Löe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964; 22: 121-135.
30. Spolidorio LC, Spolidorio DMP, Massucato EMS, Neppelenbroek KH, Campanha NH, Lombardi T, Fiore-Donno G, Belser U, Di Felice R. Felodipine-induced gingival hyperplasia: a clinical and histologic study. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 89-92.
31. Thomason JM, Seymour RA, Rice N. The prevalence and severity of cyclosporin and nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 37-40.
32. Thomason JM, Kelly PJ, Seymour RA. The distribution of gingival overgrowth in organ transplant patients. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 367-371.
33. Thomason JM, Seymour RA, Ellis JS. Risk factors for gingival overgrowth in patients medicated with cyclosporin in the absence of calcium channel blockers. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 273-279.
34. van der Schaaf MR, Hene RJ, Floor M, Blankestijn PJ, Koomans HA. Hypertension after renal transplantation. Calcium channel blockers or converting enzyme blockade? *Hypertension* 1995; 25: 77-81.

**Tabela 1- Variáveis demográficas e periodontais em indivíduos transplantados agrupados de acordo com a presença de AG clinicamente significativo (n=112)**

	AG < 30%	AG ≥ 30%	ρ
Número de indivíduos	98	14	-
Idade (média em anos [±])	47.6 (±14.2)	44.7 (±16.3)	-
Distribuição por gênero (M:F)	59:39	10:4	-
Peso (kg)	67.5 (±13.2)	72.4 (±17.6)	0.043
Tempo de transplante (média [intervalo])	41.2 (2-128)	42.9 (2 – 128)	-
Índice de sangramento papilar (intervalo)	0.12 (0 - 1.72)	0.19 (0.12 – 1.75)	0.0028
Índice de placa (intervalo)	0.53 (0.2 – 2.2)	0.79 (0.1 – 2.45)	0.0058
Dose diária de AZA (mg [intervalo])	65.0 (0 – 150)	50.0 (0 – 125)	-
Dose diária de PRED (mg [intervalo])	6.0 (0 – 62.0)	7.5 (0 – 35.0)	-
Uso prévio de CsA (n)	3	7	-
Dose de TAC (mg/dia)	7.0	6.5	-

Dados mostrados como média padrão ± a não ser quando especificado

**Tabela 2 - Análise Univariada - Gravidade do AG (n = 112)**

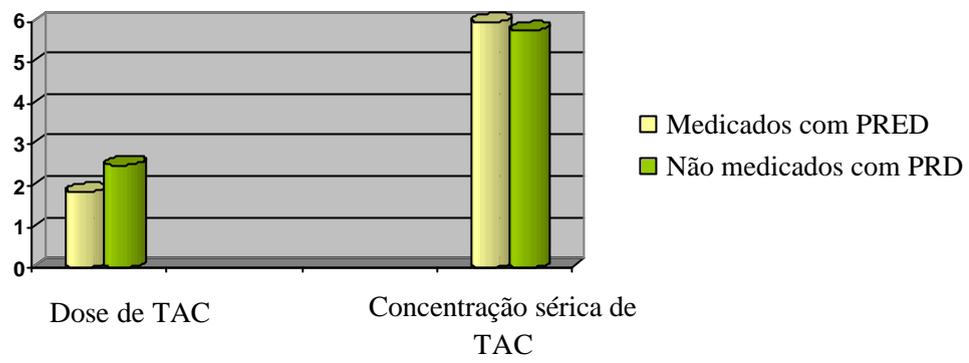
	Coefficiente de regressão	$\rho$ para slope	SE para slope	IC 95% para slope		Valores de $R^2$ para equações com $\rho \leq$ 0.05
Idade	-0.349	0.057	0.164	-0.687	-0.041	-
Gênero	-4.36	0.087	3.011	-11.52	2.43	-
Peso (kg)	0.096	0.127	0.068	-0.035	0.237	-
Tempo de transplante	-0.041	0.047	0.055	-0.20	0.194	1.45
Índice de sangramento papilar	15.90	0.0092	5.97	4.56	27.09	16.48
Índice de placa	9.82	0.042	4.61	0.591	19.17	9.81
Uso prévio CsA	11.76	0.036	4.22	-0.372	17.36	9.45
Dose de TAC	0.82	0.140	0.589	-0.357	2.07	-
Concentração sérica de TAC	-0.40	0.378	0.485	-1.42	0.446	1.03
Dose de PRED	0.378	0.176	0.136	-0.053	0.767	4.45
Dose de AZA	-0.088	0.011	0.037	-0.172	-0.021	13.38

**Tabela 3 - Análise de regressão multivariada backward stepwise. Resultados da relação entre AG e as variáveis idade, peso, gênero (masculino=1, feminino=2), tempo de transplante, uso prévio de CsA, dose e nível sérico de TAC, dose de AZA e PRED, índice de placa e de sangramento papilar ( n= 112)**

	Coeficiente de regressão	IC 95% CI para coeficiente de regressão		$\rho$
Uso prévio de CsA	9.98	3.45	15.18	0.036
Tempo de transplante	0.052	0.011	0.136	0.043
Dose de AZA	-0.53	-0.344	-0.0020	0.0025
Índice de sangramento papilar	13.94	6.503	19.21	0.004
Constante	10.4	3.79	17.31	0.0032

$R^2$  ajustado = 41.6%

**Figura 1 - Variáveis associadas ao TAC em indivíduos medicados ou não com PRED**



**Figura 2 - Variáveis associadas ao TAC em indivíduos medicados ou não com AZA**

