

CRESCIMENTO GENGIVAL INDUZIDO PELA CICLOSPORINA

GINGIVAL GROWTH INDUCED BY CYCLOSPORINE

Roberto Matuck Auad

Faculdade de Odontologia da Universidade Vale do Rio Verde

Maria Rozeli de Souza Quirino

Departamento de Odontologia da Universidade de Taubaté

RESUMO

A Ciclosporina A (CsA) é uma substância imunossupressora usada para prevenir a rejeição dos transplantes de rim, coração e fígado. Apesar de ser uma droga de primeira escolha, na linha terapêutica, vários efeitos colaterais têm sido atribuídos ao seu uso, entre eles a hiperplasia gengival. Após consultar os dados relatados na literatura, concluiu-se que o crescimento gengival não pode ser classificado como uma hiperplasia gengival; contudo, parece que o volume maior da gengiva é devido a uma associação fibroblástica e a um aumento da matriz celular. A CsA possui funções imunológicas apresentando efeitos estimulatórios ou inibitórios, dependendo da subpopulação de fibroblastos sobre a qual estiver atuando. Foi encontrada uma correlação entre o grau de severidade do crescimento gengival, a prevenção e a manutenção da higiene bucal do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: ciclosporina, hiperplasia gengival, inflamação

INTRODUÇÃO

O crescimento gengival, como efeito colateral de certos medicamentos, tem sido referido há bastante tempo na literatura. Segundo Carranza Júnior (1992), o crescimento gengival pode ser classificado em hiperplásico inflamatório e não inflamatório, sendo este provocado por fatores freqüentemente associados ao tratamento por drogas, como Fenitoína, Ciclosporina ou Nifedipina (Butler, Kalkwarf & Kaldahl, 1987; Piloni et al., 1998).

A Fenitoína, anticonvulsivante usado no tratamento da epilepsia, tem provocado crescimento gengival e, segundo os pesquisadores, registrada com maior freqüência nos pacientes jovens (Glickman & Lewitus, 1941; Panuska et al., 1961; Angelopoulos & Goaz, 1972).

Outros medicamentos que apresentaram como efeito colateral a hiperplasia gengival, são: a Ciclosporina A (Botha, 1997) e os bloqueadores de cálcio. Dentre estes, o mais estudado é a Nifedipina (Volchansky & Rosen, 1997).

O termo hiperplasia refere-se a um aumento do número de células em um órgão ou tecido, e tem sido referida como efeito colateral da CsA. No entanto, os mecanismos induzidos pela Ciclosporina no tecido gengival são parcialmente conhecidos. A característica principal da hiperplasia gengival induzida pela CsA é o aumento do tecido conjuntivo.

Até o momento, ainda não está bem esclarecido se o aumento do tecido conjuntivo é devido ao aumento no número de fibroblastos secretores de matriz, a um aumento na matriz produzida pelos fibroblastos, a uma diminuição na degradação da matriz ou, alternativamente, a uma combinação de todos os mecanismos (James, Irwin & Linden, 1998).

Por sua vez, o termo hipertrofia refere-se a um crescimento no tamanho das células. Dessa maneira, o organismo hipertrofiado não tem células novas, mas sim células maiores. O volume maior, no tamanho celular, é devido a uma síntese dos componentes ultra-estruturais em maior número, por exemplo, o acúmulo de glicosaminoglicanos no tecido conjuntivo gengival (Newell & Irwin, 1997).

Assim, a hipertrofia e a hiperplasia estão bem correlacionadas e, muitas vezes, desenvolvem-se lado a lado (Robbins, Cotran & Kumar, 1986).

Outro fator a ser realçado é o crescimento gengival mais evidente nas regiões com má higiene bucal (Rostock, Fry & Turner, 1986; Bartold, 1987).

Portanto, inúmeras pesquisas enfocando o mecanismo da forma como se processa o hipercrecimento do tecido gengival induzido pela CsA têm sido pautadas na literatura. No entanto, apesar de ser um assunto atual e bastante investigado, essas pesquisas ainda não estão fundamentadas de maneira clara e definida.

REVISÃO DA LITERATURA

A CsA revolucionou o sistema de transplante de órgãos na última década, salvando muitas vidas. Sendo usada em seres humanos por Calne et al. (1981) em transplantes renais, minimiza o maior problema destes pacientes, a rejeição do órgão transplantado.

Assim, devido aos seus efeitos específicos no sistema imunológico, a CsA é rotineiramente prescrita para prevenir rejeição de transplantes e para uma variedade de distúrbios imunológicos. Infelizmente está associada a efeitos colaterais indesejáveis, incluindo a nefrotoxicidade, linfoma e crescimento gengival.

O mecanismo de ação da CsA é o bloqueio da produção da interleucina 2 pelos linfócitos e, ainda, tem sido postulado que ela atua nos lipossacarídeos (LPS), induzindo às atividades fibroblásticas. Além disso, liga-se a receptores endógenos intracelulares, a ciclofilina, e o complexo resultante atua na fosfatase protéica, calcineurina (CN), para exercer o efeito imunossupressivo (Hardman, Gilman & Limbird, 1996).

Na década de oitenta, com o aumento do número de transplantes e da terapia complementar com a CsA, começou-se a observar os efeitos colaterais da mesma. A ação da CsA sobre os tecidos gengivais foi referida, pela primeira vez por Rateitschak-Plüss et al. (1983).

Wysocki et al., em 1983, sugeriram que existe uma correlação entre o nível sérico de CsA e o grau de severidade da hiperplasia e, ainda, que esta tem relação direta com a higiene bucal e a presença de placa bacteriana, cálculo ou inflamações gengivais provenientes de restaurações dentárias mal adaptadas.

Em 1985, Bennett & Christian relataram a CsA como causa de hiperplasia gengival em um grande número de pacientes, considerando-a de natureza fibroepitelial, apresentando-se clinicamente firme, fibrosa, limitada às regiões queratinizadas e mais evidente nas papilas interdentais.

Já Friskopp & Klintmalm (1986) verificaram que o crescimento gengival estava confinado à gengiva livre e à papila interdental nos pacientes dentados, e concluíram que medidas de higiene bucal provocaram uma ligeira redução do tamanho do crescimento gengival.

Ainda em 1986, Rostock, Fry & Turner concluíram que os fatores irritantes locais e a inflamação influenciaram na severidade do crescimento gengival induzido pela CsA. Como a hiperplasia de um órgão ou de um tecido é indicado por um aumento no número de fibroblastos e o epitélio aparece em quantidade mínima, concluíram que, nesse caso, não existe hiperplasia, e propõem o termo “cliclosporina induz o hiper-crescimento gengival” como o mais apropriado para essa condição.

Bartold (1987), observando exame histológico do crescimento tecidual, revelou alterações fibroepiteliais caracterizadas por pregas alongadas e degeneração mixomatosa do tecido conjuntivo. Os fibroblastos das regiões aumentadas demonstraram uma atividade proliferativa mais lenta e uma síntese de proteínas e colágeno em dobro, quando comparada à do tecido normal. Por esta razão, o autor concluiu que a lesão não pode ser classificada como hiperplasia.

No mesmo ano, Butler, Kalkwarf & Kaldahl relataram pesquisas que citavam não haver aumento no número de fibroblastos e que o epitélio aparecia ligeiramente hiperplásico. Sugeriram, então, que o termo “hiperplasia gengival” não é o mais adequado.

McGaw, Lam & Coates, (1987) concluíram que o papel preciso da placa bacteriana na indução da hiperplasia gengival pela CsA permanece incerto, porém significativa para os pacientes que a apresentaram.

Bartold (1989) observou que a CsA estimula a síntese do DNA e a atividade proliferativa dos fibroblastos. No caso de hiperplasia gengival por CsA, parece que o aumento do número de células fibroblásticas é acompanhado por um proporcional aumento do tecido da matriz. Isso implica que, nestas lesões, a atividade de síntese dos fibroblastos permaneça inalterada.

Hancock & Swan (1992) sugerem que a raspagem completa e o alisamento radicular, seguidos de metucioso controle de placa bacteriana, podem determinar significativa redução e controle da hiperplasia gengival.

Em 1992, Seymour & Jacobs, em seu estudo, demonstraram a existência de subpopulações heterogêneas de fibroblastos no interior do tecido gengival, caracterizadas por diferenças em certo número de parâmetros funcionais, como medidas de proliferação celular, síntese de proteínas, produção de colágeno e respostas a vários agentes químicos, diferenciando, assim, o tipo de resposta do tecido gengival.

Mariani et al. (1993), analisando características ultra-estruturais da gengiva com aparência hiperplásica, em pacientes sob tratamento com CsA, verificaram muitos fibroblastos, uma abundância de substância amorfa, como também havia uma acentuada infiltração de plasmócitos. Assim, acharam mais apropriado considerar as manifestações da gengiva de pessoas tratadas com CsA como “aumento dimensional do tecido gengival”, visto que o aumento é devido a uma anormal quantidade de substâncias amorfas do tecido conjuntivo, e não pelo volume de células.

Williamson et al., em 1994, demonstraram que a terapia com CsA resulta em um aumento do nível da proteína IL-6 no tecido hiperplásico gengival, podendo explicar, em parte, o mecanismo molecular responsável pela indução da hiperplasia gengival pela CsA.

Lowry et al., em 1995, concluíram que a presença de inflamação é fator importante na ocorrência de crescimento gengival, e que a dosagem, o tempo de tratamento ou a concentração dos medicamentos não apresentaram correlação com a menor ou maior expressão das hiperplasias.

Morisaki et al. (1997) concluíram que a hiperplasia gengival pela CsA é mais severa na gengiva vestibular do que na região lingual. Ao exame histológico, a gengiva hiperplásica mostrou um espessamento da camada epitelial e um acúmulo de fibras subepiteliais, bem como componentes do tecido conjuntivo em distorções acentuadas.

Newell & Irwin (1997) sugerem que uma produção direta de GAGs pelos fibroblastos gengivais, em resposta à CsA, exerce uma atividade na patogênese da hiperplasia gengival.

Lekic, Pender & McCulloch, (1997) verificaram existir uma larga variação da expressão genética e respostas diferentes para os sinais extra-celulares, entre a variedade populacional de fibroblastos. Sabe-se que os fibroblastos não são todos gerados igualmente e que, em momentos alternados, discretas subpopulações de fibroblastos podem emergir durante o desenvolvimento das lesões inflamatórias ou durante a reparação das feridas.

Santi & Bral (1998) avaliaram as respostas clínicas e histológicas para o tratamento periodontal do aumento gengival induzido pela administração da CsA isolada ou associada à Nifedipina. Uma significativa correlação foi observada entre a placa bacteriana, a gengivite e a hiperplasia gengival, e a severidade do crescimento parece ter sido maior em pacientes que receberam as duas drogas combinadas.

Segundo James, Irwin & Linden (1998), a atividade celular dos fibroblastos da gengiva é dependente das condições da cultura e os fibroblastos derivados da gengiva hiperplásica respondem mais ao TGF β_1 do que os fibroblastos de gengivas normais.

Garzino-Demo et al. (1998) concluíram que o termo hiperplasia gengival, bastante usual, não está plenamente correto, porque, histologicamente, um aumento do número de fibroblastos não está bem demonstrado, mas tem sido encontrado um aumento da quantidade de colágeno no tecido conjuntivo.

Meraw & Sheridan (1998) realizaram um levantamento entre os pacientes que receberam como medicamento a Fenitoína, a CsA. Histologicamente, observa-se um aumento do tecido conjuntivo bastante irregular, com várias camadas e o epitélio de várias espessuras e queratinizado. Os pesquisadores divergem quanto à natureza do aumento no tecido conjuntivo, e alguns acreditam que não ocorre o aumento numérico de fibroblastos.

Palomar et al. (1998), em seus estudos, consideraram a patogenia da hiperplasia gengival associada com a CsA como provavelmente multifatorial. Diversos fatores, tais como a placa bacteriana, o nível sérico da CsA e um aumento da atividade dos fibroblastos têm sido implicados.

Ainda em 1998, Varga & Mair avaliaram, em seu estudo, 94 pacientes antes de serem submetidos à transplantes renal, e reavaliaram 35 pacientes que receberam transplantes renais. Concluíram que os mesmos já apresentavam hiperplasia gengival inflamatória antes do uso da CsA e que níveis séricos da CsA não

influenciaram na severidade do crescimento; porém, naqueles pacientes que, em associação com a CsA tomaram Nifedipina, o crescimento gengival foi mais severo.

Ayanoglou & Lesty (1999) analisaram histologicamente o tecido gengival de ratos submetidos à terapia por CsA e de um grupo controle. As observações histológicas indicaram uma diminuição do número de fibroblastos no grupo CsA e refletiram um aumento no volume da matriz extra celular. Evidências histoquímicas demonstraram um alto conteúdo de colágeno, o qual, devido à resposta heterogênea dos fibroblastos na gengiva, pode ser o resultado de um aumento da síntese ou da degradação do mesmo.

Myrillas et al. (1999) concluíram que os níveis de IL-6 do tecido gengival hiperplásico foi significativamente mais alto do que no tecido normal e inflamado; ao contrário, a IL-1B não apresentou significância maior de seus resultados no tecido hiperplásico, quando comparada com o tecido normal e inflamado.

DISCUSSÃO

A hiperplasia gengival tem sido relatada em pacientes tratados com diversas substâncias anticonvulsivantes e imunossupressoras (Butler, Kalkwarf & Kaldahl, 1987; Newell & Irwin, 1997). O efeito da CsA no tecido gengival foi primeiramente observado por Rateitschak-Plüss et al., em 1983. Posteriormente, outros pesquisadores também observaram este crescimento (McGaw, Lam & Coates, 1987; Hancock & Swan, 1992; Lowry et al., 1995; Botha, 1997).

A disfunção potencial para o TGF β_1 na patogenia da hiperplasia gengival pela CsA foi estudada por James, Irwin & Linden (1998), que concluíram que a atividade celular dos fibroblastos da gengiva hiperplásica responde mais ao TGF β_1 do que os fibroblastos gengivais normais. Estas células predominantes são consideradas as principais do tecido conjuntivo e responsáveis pela síntese do colágeno e pela diminuição da collagenase. Parece que estas células não constituem uma população homogênea, mas se subdividem em subpopulações múltiplas, com variações de local para local e com diferenças funcionais intrínsecas.

Assim, é possível descrever uma conduta heterogênea na população fibroblástica do tecido gengival. Pelo exposto, pode-se conceber que os fibroblastos não são todos gerados igualmente ou em momentos alternados; discretas subpopulações podem emergir, durante o desenvolvimento das lesões inflamatórias ou durante a reparação das feridas.

Observa-se que existe uma larga variação na função imunológica e respostas diferentes para os sinais extra-celulares entre as subpopulações de fibroblastos gengivais. A CsA parece apresentar efeitos estimulatórios ou inibitórios, dependendo da subpopulação de fibroblastos sobre a qual estiver atuando. A existência de subpopulações específicas de fibroblastos, que poderiam ou não ser afetadas pela CsA, justifica o aparecimento da hiperplasia gengival nos pacientes em terapia imunossupressora.

É muito importante realçar este ponto de vista, pois vários pesquisadores não aceitam o termo hiperplasia, pelo fato de não haver um aumento populacional dos fibroblastos, mas o que se pode observar é que existe uma diferenciação e um crescimento da subpopulação específica de fibroblastos e um acúmulo de proteína não colágena e colágeno na matriz, o que produz uma fibrose. Portanto, parece existir, concomitantemente, uma hiperplasia e um aumento dos elementos da matriz extracelular do tecido gengival (Rostoch, Fry & Turner, 1986; Butler, Kalkwarf & Kaldahl, 1987; Bartold, 1989; Seymour & Jacobs, 1992; Mariani et al., 1993; Meraw & Sheridan, 1998).

Uma correlação positiva entre o grau da hiperplasia gengival com a placa bacteriana e gengivite foi encontrada por vários pesquisadores (McGaw, Lam, Coates, 1987; Cebeci et al., 1996; Botha 1997; Meraw & Sheridan, 1998). Correlação positiva também foi encontrada entre os níveis de CsA da saliva, os índices de placa bacteriana e hiperplasia gengival. Mas o papel preciso da placa bacteriana, na indução da hiperplasia gengival pela CsA, permanece incerta; porém, significativa. Embora seja possível que um volumoso tecido gengival possa impedir o processo de higiene dental e somente secundariamente provocar um acúmulo da placa, a sua ação seria um fator irritante local e agiria como coadjuvante na hiperplasia gengival. É lógico que somente a melhoria da higiene bucal como recomendação dada ao paciente não é suficiente para erradicar a hiperplasia.

Todos os trabalhos analisados são unânimes em afirmar que uma higiene bucal deficiente tende, principalmente em relação ao estabelecimento da placa bacteriana, a agravar o quadro da hiperplasia gengival (Santi & Bral, 1998).

Harmonizar a terapia de medicamentos imunossupressores, para evitar a rejeição do órgão transplantado, e ao mesmo tempo evitar que este venha provocar um crescimento gengival, é tarefa conjunta do periodontista e do médico que, em comum, podem estabelecer uma dosagem do medicamento, de tal forma que haja eficiência durante o tratamento e não se provoque crescimento do tecido gengival.

CONCLUSÕES

- 1- A ação da Ciclosporina A provoca efeitos estimulatórios ou inibitórios sobre as diferentes populações de fibroblastos.
- 2- O crescimento gengival não pode ser classificado somente como uma hiperplasia; contudo, parece que o volume maior é devido a uma associação da proliferação fibroblástica e aumento da matriz celular.
- 3- Existe uma correlação entre o grau de severidade do crescimento gengival, com a prevenção e a manutenção da higiene bucal pelo paciente.

ABSTRACT

Cyclosporine (CsA) is a immunosuppressant substance used to prevent rejection of kidney, heart and liver transplants. Although it is an election drug into the therapeutic line, it has many collateral effects including gingival hyperplasia. After analysing a number of studies and comparing their results, it was concluded that the gingival growth can not be classified like a hyperplasia; however, it appears that the gingival increased volume is due to a fibroblastic association and an increase of cellular matrix. The CsA presents exciting and inhibitory effects, depending on the fibroblastic subpopulation which it is acting on. It was also verified that exists correlation between degree of subpopulation on which is acting. It was found a correlation among the degree of gingival growth severity, the prevention and the maintenance of oral hygiene of the patient.

KEY-WORDS: cyclosporine, gingival hyperplasia, inflammation.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGELOPOULOS, A. P.; GOAZ, P. W. Incidence of diphenylhy dantoin gingival hyperplasia. *Oral. Surg.*, v.34, n.6, p.898-906, Dec. 1972.

AYANOGLU, C. M.; LESTY, C. Cyclosporin A-induced gingival overgrowth in the rat: a histological, ultrastructural and histomorphometric evaluation. *J. Periodont. Res.*, v.34, n.1, p.7-15, Jan. 1999.

BARTOLD, P. M. Cyclosporine and gingival overgrowth. *J. Oral Pathol.*, v.16, n.9, p.463-8, Aug. 1987.

BARTOLD, P. M. Regulation of human gingival fibroblast growth an synthetic activity by cyclosporine-A in vitro. *J. Periodont. Res.*, v.24, n.5, p.314-21, Sept. 1989.

BENNETT, J. A., CHRISTIAN, J. M. Cyclosporine-induced gingival hyperplasia: case report and literature review. *J. Amer. Dent. Assoc.*, v.111, n.2, p.272-3, Aug. 1985.

BOTHA, P. J. Drug-induced gingival hyperplasia and its management - a literature review. *J. Dent. Assoc. S. Afr.*, v.52, n.11, p.659-64, Nov. 1997.

BUTLER, R. T.; KALKWARF, K. L.; KALDAHL, W. B. Drug-induced gingival hyperplasia: phenytoin, cyclosporine and nifedipine. *J. Amer. Dent. Assoc.*, v.114, n.1, p.56-60, Jan. 1987.

CALNE, R. Y. et al. Cyclosporin-A in clinical organ grafting. *Transplant. Proc.*, v.13, n.1, p.349-58, Mar. 1981.

CARRANZA JÚNIOR, F. H. *Glickiman Periodontia Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 7 ed. 1992. 104 p.

- CEBECI, I. et al. O. Evaluation of the frequency of HLA determinants in patients with gingival overgrowth induced by cyclosporine-A. *J. Clin. Periodontol.*, v. 23, n.8, p.737-42, Aug. 1996.
- FRISKOPP, J.; KLINTMALM, G. Gingival enlargement. A comparison between cyclosporine and azathioprine treated renal allograft recipients. *Swed Dent. J.*, 1986.
- GARZINO-DEMO, P. et al. S. Aumento di volume gengivale indotto da farmaci feitoina, ciclosporina e calcioantagonisti. *Minerva Stomatol.*, v.47, n.9, p.387-98, Sept. 1998.
- GLICKMAN, I.; LEWITUS, M. P. Hyperplasia of the gingival associated with dilantin (sodium diphenyl hydantoinate) therapy. *J. Amer. Dent. Assoc.*, v.28, n.2, p.199-207, Feb. 1941.
- HANCOCK, R. H.; SWAN, R. H. Nifedipine-induced gingival overgrowth. Report of a case treated by controlling plaque. *J. Clin Periodontol.*, v.19, n.1, p.12-4, Jan. 1992.
- HARDMAN, J. G.; GILMAN, A. G.; LIMBIRD, L. E. Goodman & Gilman's – *The Pharmacological basis of therapeutics*. 9. ed., México-DF: McGraw Co. 1996. p. 1295-9.
- JAMES, J. A.; IRWIN, C. R.; LINDEN, G. J. Gingival fibroblast response to cyclosporine A and transforming growth factor β_1 . *J. Periodont. Res.*, v.33, n.1, p.40-8, Jan. 1998.
- LEKIC, P. C.; PENDER, N.; MCCULLOCH, C. A. G. Is fibroblast heterogeneity relevant to the health, diseases and treatments of periodontal tissues? *Crit. Ver. Oral Biol Med.*, v.8, n.3, p.253-68, July. 1997.
- LOWRY, L. Y. et al. Gingival overgrowth in paediatric cardiac transplant patients: a study of 19 patients aged between 2 and 16 years. *Int. J. Pediatr. Dent.*, v.5, n. 4, p.217-22, Dec. 1995.
- MARIANI, G. et al. Ultrastructural features of cyclosporine A-induced gingival hyperplasia. *J. Periodontol.*, v. 64, n. 11, p. 1092-7, Nov. 1993.
- MCGAW, T.; LAM, S.; COATES, J. Cyclosporin-induced gingival overgrowth: correlation with dental plaque scores, gingivitis scores, and cyclosporin levels in serum and saliva. *Oral urg. Oral Med. Oral Pathol.*, v. 64, n. 3, p. 293-7, Sept. 1987.
- MERAW, S. J.; SHERIDAN, J. P. Medically induced gingival hyperplasia. *Mayo Clinic. Proc.*, v. 73, n. 12, p. 1196-9, Dec. 1998.
- MONTEBUGNOLI, L.; BERNARDI, F.; MAGELLI, C. Cyclosporin-A-induced gingival overgrowth in heart transplant patients. A cross-sectional study. *J. Clin. Periodontol.*, v. 23, n. 9, p. 868-72, Sept. 1996.
- MORISAKI, I. et al. Positive correlation between blood cyclosporin A level and severity of gingival overgrowth in rats. *J. Periodontol.*, v. 68, n. 1, p. 7-11, Jan. 1997.
- MYRILLAS, T. T. et al. Cyclosporin A regulates interleukin-1 β and interleukin-6 expression in gingiva: implicatios for gingival overgrowth. *J. Periodontol.*, v. 70, n. 3, p. 294-300, Mar. 1999.
- NEWELL, J.; IRWIN, C. R. Comparative effects of cyclosporin on glycosaminoglycan synthesis by gingival fibroblasts. *J. Periodontol.*, v. 68, n. 5, p. 443-7, May. 1997.

- PALOMAR, R. et al. Effectiveness and safety of azithromycin on the treatment of cyclosporine-induced gingival overgrowth. *Nephron*, v. 79, n. 1, p. 101-2, May.,1998.
- PANUSKA, H. J. et al. The effect of anticonvulsant drugs upon the gingiva- A series of analyses of 1048 patients. *J. Periodontol.*, v. 32, n. 1, p. 15-28, Jan. 1961.
- PILLONI, A. et al. Surgical treatment of cyclosporine A- and nifedipine-induced gingival enlargement: gingivectomy versus periodontal flap. *J. Periodontol.*, v. 69, n. 7, p. 791-7, July. 1998.
- RATEITSCHAK-PLÜSS, E. M. et al. Initial observation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. *J. Clin. Periodontol.*, v. 10, n. 3, p. 237-46, 1983.
- ROBBINS, L. S; COTRAN, R. S.; KUMAR, V. *Patologia estrutural e funcional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986. p. 29-31.
- ROSTOCK, M. H.; FRY, H. R.; TURNER, J. E. Severe gingival overgrowth associated with cyclosporine therapy. *J. Periodontol.*, v. 57, n 5, p. 294-9, May. 1986.
- SANTI, E.; BRAL, M. Effect of treatment on cyclosporine- and nifedipine-induced gingival enlargement: clinical and histologic results. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, v. 18, n. 1, p. 80-5, Feb. 1998.
- SEYMOUR, R. A.; JACOBS, D. J. Cyclosporin and the gingival tissues. *J. Clin. Periodontol.*, v.19, n. 1, p.1-11, Jan. 1992.
- VARGA, E ; MAIR, L. H. Mediation influencing the development of gingival overgrowth in renal transplant patients. *Transplant. Proc.*, v. 30, p. 2120-1, 1998.
- VOLCHANSKY, A., ROSEN, M. Gingival hyperplasia associated with the use of calciumchannel blockers. *J. Dent. Assoc. S. Afr.*, v. 52, n. 4, p. 245-7, Apr. 1997.
- WILLIAMSON, M. S. et al. Cyclosporine A upregulates interleukin-6 gene expression in human gingiva: possible mechanism for gingival overgrowth. *J. Periodontol.*, v. 65, n. 10, p. 895-903, Oct. 1994.
- WYSOCKI, G. P. et al. Fibrous hyperplasia of the gingiva: a side effect of cyclosporin A therapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v. 55, n. 1, p. 274-8, Mar. 1983.