

CRESCIMENTO GENGIVAL INDUZIDO PELA CICLOSPORINA

GINGIVAL GROWTH INDUCED BY CYCLOSPORINE

Roberto Matuck Auad

Universidade Vale do Rio Verde - Três Corações, MG

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 também 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 menor grau de severidade do crescimento gengival e a higiene bucal do paciente. PALAVRAS-CHAVE: ciclosporina, hiperplasia gengival, inflamação

INTRODUÇÃO

O crescimento gengival tem sido relatado na literatura como efeito colateral de certos medicamentos. Segundo Carranza Júnior (1992), o crescimento gengival pode ser classificado em hiperplásico inflamatório e não inflamatório, sendo o último associado ao tratamento com drogas como: fenitoína, ciclosporina ou nifedipina (BUTLER; KALKWARF; KALDAHL; 1987; PILLONI *et al.*, 1998).

A fenitoína, anticonvulsivante usado no tratamento da epilepsia, tem provocado crescimento gengival segundo os pesquisadores, sendo registrada com maior frequência 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 (BOTH, 1997) e os bloqueadores de cálcio, dentre estes, o mais estudado é a nifedipina (VOLCHANSKY; ROSEN, 1997).

A hiperplasia, por sua vez, constitui-se num aumento do número de células em um órgão ou tecido. A hipertrofia e a hiperplasia estão bem correlacionadas e, muitas vezes, se desenvolvem lado a lado (ROBBINS; COTRAN; KUMAR, 1986).

A hiperplasia gengival, como efeito colateral, é bem documentada, mas os mecanismos induzidos pela ciclosporina são parcialmente conhecidos. A característica principal da hiperplasia gengival induzida pela CsA é o aumento do número de células 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, aumento na matriz produzida pelos fibroblastos, diminuição na degradação da matriz ou, alternativamente, uma combinação de todos os mecanismos (JAMES; IRWIN; LINDEN, 1998).

O termo hipertrofia refere-se a um crescimento no tamanho das células. Dessa maneira, o tecido hipertrofiado não tem aumento no número de células, mas, sim, células maiores, sendo este volume maior no

tamanho celular, devido a uma síntese dos componentes ultra-estruturais em maior número, por exemplo, o acúmulo de glicosaminoglicanos no tecido conjuntivo gengival (NEWELL; IRWIN, 1997).

Outro fator a ser realçado é o crescimento gengival mais evidente nas regiões com má higiene bucal (ROSTOCK; FRY; TURNER, 1986; BARTOLD, 1987).

Inúmeras pesquisas enfocando o mecanismo da CsA na indução do hipercrecimento do tecido gengival têm sido pautadas na literatura. No entanto, apesar de ser um assunto atual e bastante investigado, estas pesquisas ainda não estão fundamentadas, de maneira clara e definida.

REVISÃO DA LITERATURA

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. Foi inicialmente prescrita por Calne *et al.* (1981) para pacientes receptores de transplantes renais minimizando o maior problema destes pacientes que é a rejeição do órgão transplantado.

Infelizmente a CsA está associada a efeitos colaterais indesejáveis, incluindo a nefrotoxicidade, linfoma e crescimento gengival. Diversos casos de crescimento gengival provocados pelo uso da CsA têm sido descritos na literatura.

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. Ela se liga a receptores endógenos intracelulares, a ciclofilina, e o complexo resultante atua na fosfatase proteica, 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. Além disso foi relatada relação direta com a higiene bucal, a presença de placa bacteriana, cálculo e inflamações gengivais provenientes de restaurações dentárias mal adaptadas.

Em 1985, Bennett e Christian relataram casos de hiperplasia gengival em um grande número de pacientes, decorrentes do tratamento com CsA. Esta hiperplasia era de natureza fibroepitelial apresentando-se clinicamente firme, fibrosa, limitada às regiões queratinizadas, sendo mais evidente nas papilas interdentais.

Friskopp e Klintmalm (1986), verificaram que o crescimento gengival estava confinado a gengiva livre e 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 *et al.* concluíram que os fatores irritantes locais e a inflamação influenciaram na severidade do crescimento gengival induzido pela CsA. Considerando que hiperplasia de um órgão ou de um tecido é caracterizado por um aumento no número de fibroblastos e o epitélio aparece em quantidade mínima, estes autores concluíram que, nesse caso, não existe hiperplasia e propuseram o termo “cliclosporina induz o hiper-crescimento gengival” como mais apropriado para essa condição.

Bartold (1987), observando exame histológico do crescimento tecidual induzido pela CsA, 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 essa razão, o autor concluiu que a lesão não pode ser classificada como hiperplasia.

Butler, Kalkwarf e Kaldahl (1987) 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 e Coates (1987) concluíram que o papel preciso da placa bacteriana na indução da hiperplasia gengival pela CsA permanece incerto, porém admite-se ter sido significativo nos grupos de pacientes que tinham hiperplasia.

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

acompanhado por um proporcional aumento da matriz extracelular. Isso implica que, nestas lesões, a atividade de síntese dos fibroblastos permanece inalterada.

Hancock e 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 induzida por Csa.

Em 1992, Seymour e Jacobs 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 de pacientes sob tratamento com CsA, verificaram muitos fibroblastos abundância de substância amorfa, e 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. Sendo a IL-6 responsável pela ativação dos fibroblastos na síntese de colágeno, pode-se 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 o tempo de tratamento ou a dosagem dos medicamentos não apresentaram correlação com a menor ou maior expressão das hiperplasias.

Por sua vez, Cebeci *et al.* (1996), analisando a distribuição do HLA de pacientes com hiperplasia gengival pela CsA, observaram, que a porcentagem estatisticamente significativa ($p < 0,001$) dos pacientes foi positiva para o HLA. Esses dados poderiam indicar uma pré-disposição imunológica que deveria ser suspeitada na patogenia da entidade e que o HLA poderia ter um papel de proteção contra a hiperplasia gengival induzida pela CsA.

Montebugnoli, Bernardi e Magelli (1996) sugerem que a relação entre a terapia com CsA e a hiperplasia gengival é tempo dependente e uma influência da droga no crescimento gengival e pode regredir espontaneamente com o tempo.

Revisando a literatura, Botha (1997) verificou que o crescimento gengival medicamentoso, não é uma hiperplasia propriamente dita, apresentando aprofundamento das cristas epiletiais em direção ao conjuntivo, acantose, aumento da formação de colágeno, aumento dos vasos sanguíneos e de elementos intercelulares. Estas características eram as mesmas citadas em pacientes tomando fenitoína, nifedipina e CsA.

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 com áreas mixamatosas.

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

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

Santi e 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, gengivite e hiperplasia gengival. A severidade do crescimento parece ser maior em pacientes que receberam as duas drogas combinadas .

Segundo James, Irwin e Linden (1998), a atividade celular dos fibroblastos da gengiva é dependente das condições da cultura e que os fibroblastos derivados da gengiva hiperplásica respondem mais ao $TGF\beta_1$ 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, o aumento do número de fibroblastos não está bem demonstrado, mas tem sido encontrado um aumento da quantidade de colágeno no tecido conjuntivo.

Meraw e Sheridan (1998) realizaram um levantamento entre os pacientes que receberam como medicamento a fenitoína e 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 de fibroblastos em densidade numérica.

Palomar *et al.* (1998) em seus estudos consideraram a patogenia da hiperplasia gengival associada com a CsA como sendo 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 e Mair avaliaram em seu estudo 94 pacientes antes de serem submetidos a transplantes renais e, destes pacientes, 35 foram reavaliados após o transplante. Estes autores 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 e 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 extracelular. 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, para a IL-1B não foi verificada diferença significativa.

DISCUSSÃO

A hiperplasia gengival tem sido relatada em pacientes tratados com diversas substâncias anticonvulsivantes e imunossupressoras (BUTLER; KALKWARF; KALDAHL, 1987; NEWELL; IRWIN, 1997). Rateitschak-Plüss *et al.* (1983) foram os primeiros a relatar o efeito da CsA no tecido gengival. Posteriormente outros pesquisadores também observaram este crescimento (HANCOCK; SWAN, 1992; BOTHA, 1997)

A disfunção potencial para o $TGF\beta_1$ na patogenia da hiperplasia gengival pela CsA foi estudada por James, Irwin e Linden (1998), que concluíram que a atividade celular dos fibroblastos da gengiva hiperplásica responde mais ao $TGF\beta_1$ do que os fibroblastos gengivais normais. Estas células predominantes são consideradas as principais do tecido conjuntivo e são 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 que produz uma fibrose. Portanto, parece existir concomitantemente uma hiperplasia e um aumento dos elementos da matriz extra-celular do tecido gengival (ROSTOCH; FRY; TURNER,

1986; BUTLER; KALKWARF; KALDAHL, 1987; BARTOLD, 1989; SEYMOUR, 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). Correlação também positiva, 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, admite-se ser significativa nos pacientes com hiperplasia gengival. 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. Porém 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 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 provoque crescimento do tecido gengival.

CONCLUSÕES

- A ciclosporina A provoca efeitos estimulatórios ou inibitórios sobre as diferentes populações de fibroblastos.
- O crescimento gengival não pode ser classificado como uma hiperplasia, contudo o volume aumentado parece ser devido a uma associação da proliferação fibroblástica e aumento da matriz celular.
- Existe uma correlação positiva entre o grau de severidade do crescimento gengival e a higiene bucal pelo paciente.

ABSTRACT

Cyclosporine (CsA) is an immunosuppressant substance used to prevent rejection of kidney, heart and liver transplants. Although it is considered the elective drug into the therapeutic, it presents many side 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 as hyperplasia; however, it seems that the gingival increased volume is also due to a fibroblastic association and an increase of cellular matrix. The CsA presents excitatory and inhibitory effects, depending on the fibroblastic subpopulation which it is acting on. It was also verified a correlation between degree of subpopulation on which it is acting. A correlation was found between the degree of gingival growth severity and the oral hygiene of the patient.

KEY-WORDS: cyclosporine, gingival hyperplasia, inflammation

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGELOPOULOS, A. P.; GOAZ, P. W. Incidence of diphenylhydantoin 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. 463-468, 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. 272-273, 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. 659-664, 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. 349-358, Mar. 1981.
- CARRANZA JÚNIOR, F. H. *Glickiman Periodontia Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 7. ed. 1992. 104 p.
- CEBECI, I. *et al.* Evaluation of the frequency of HLA determinants in patients with gingival overgrowth induced by cyclosporine-A. *J. Clin. Periodontol.*, v. 23, n. 8, p. 737-742, Aug. 1996.
- FRISKOPP, J.; KLINTMALM, G. Gingival enlargement. A comparison between cyclosporine and azathioprine treated renal allograft recipients. *Swed Dent. J.*, v. 10, n. 3, p. 85-92, 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. 387-398, Set. 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. 12-14, 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. 1295-1299.
- 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. 40-48, 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. 253-268, 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. 217-222, Dec. 1995.
- MARIANI, G. *et al.* Ultrastructural features of cyclosporine A-induced gingival hyperplasia. *J. Periodontol.*, v. 64, n. 11, p. 1092-1097, 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 Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v. 64, n. 3, p. 293-297, Sept. 1987.
- MERAW, S. J.; SHERIDAN, J. P. Medically induced gingival hyperplasia. *Mayo Clinic. Proc.*, v. 73, n. 12, p. 1196-1199, 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. 868-872, 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. 443-447, 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. 101-102, 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. 791-797, 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. 237-246, 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. 294-299, 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. 80-85, 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. 2120-2121, 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. 274-278, Mar. 1983.