UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE CRESCIMENTO GENGIVAL E A CONDIÇÃO CLÍNICA
E MICROBIOLÓGICA PERIODONTAL DE PACIENTES TRANSPLANTADOS
CARDÍACOS SUBMETIDOS À TERAPIA COM CICLOSPORINA-A. ESTUDO
TRANSVERSAL.**

GIUSEPPE ALEXANDRE ROMITO

Tese apresentada à Faculdade de
Odontologia da Universidade de São
Paulo para obter o Título de Doutor, pelo
Curso de Pós-Graduação em
Odontologia.

Área de Concentração: **PERIODONTIA**

São Paulo

2000

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE CRESCIMENTO GENGIVAL E A CONDIÇÃO CLÍNICA E
MICROBIOLÓGICA PERIODONTAL DE PACIENTES TRANSPLANTADOS
CARDÍACOS SUBMETIDOS À TERAPIA COM CICLOSPORINA-A. ESTUDO
TRANSVERSAL.**

GIUSEPPE ALEXANDRE ROMITO

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da
Universidade de São Paulo para obter o Título de
Doutor, pelo Curso de Pós-Graduação em
Odontologia.

Área de Concentração: **PERIODONTIA**

Orientador:

Prof. Assoc. **FRANCISCO EMÍLIO PUSTIGLIONI**

São Paulo

2000

À minha mãe, **IVANETE**, pelo amor incondicional e exemplo de vida. Meu porto seguro.

À minha querida esposa, **ANA CLÁUDIA**, pelo amor, companheirismo e compreensão nos momentos de ausência. Tudo em você me completa.

Dedico este trabalho.

Ao Prof. Titular **SIMÃO KON** (*in memoriam*)

Sempre presente.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Prof. Assoc. **FRANCISCO EMÍLIO PUSTIGLIONI**, Chicão, e ao
Prof. Dr. **ROBERTO FRAGA MOREIRA LOTUFO**, Dino,

Amigos, Compadres, Professores e Orientadores, são exemplos de dedicação e ensinam-me que a lealdade e o trabalho em grupo são os fundamentos da carreira acadêmica.

Muito obrigado.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Assoc. **NOEDIR ANTÔNIO GROPPO STOLF**, que atenciosamente me atendeu, incentivou e permitiu a realização deste trabalho no INCOR - F.M.U.S.P.

Aos **PACIENTES** que, tão gentil e pacientemente, concordaram em participar desta pesquisa.

À **LUCIANA SARAIVA**, moça dedicada e determinada, o seu auxílio foi fundamental para a realização deste trabalho.

Ao **ALESSANDRO N. PUSTIGLIONI**, sua alegria e descontração durante a fase experimental, tornaram-na muito mais prazerosa.

Aos funcionários do PERIOLAB, **AGDA ANDRADE**, **MARCO ANTÔNIO SCANDURRA PEREIRA** que realizaram a fase laboratorial e **NEUSA TONDIN** que, atenciosamente, ajudou na parte administrativa das minhas amostras.

Às funcionárias do INCOR, **SANDRA CRISTINA DE OLIVEIRA** e **ROSELI APARECIDA ARAÚJO** pela atenção e ajuda no preparo do projeto de pesquisa junto à Comissão de Pesquisa do INCOR e na seleção dos pacientes participantes no estudo. Ao enfermeiro **DIRCEU CARRARA** pelo esclarecimento de minhas dúvidas em relação aos procedimentos de acompanhamento dos pacientes transplantados cardíacos.

Aos amigos e professores, **CLÁUDIO M. PANUTTI**, **SÍLVIA CARNEIRO**, **RENATA PENTEADO** e **ILÍRIA S. FEIST**, pelas valiosas contribuições e sugestões durante a “pré-defesa” deste trabalho na Disciplina de Periodontia.

À **LISÂNGELA NAKAO IHA** estagiária da Disciplina de Periodontia, pela ajuda no levantamento bibliográfico. À **LUZIA MORAES**, bibliotecária da F.O.U.S.P., pela correção e sugestões na formatação das referências bibliográficas.

Ao Prof. Dr. **GIORGIO DE MICHELI**, amigo que sempre valorizou o meu trabalho junto à Disciplina de Periodontia da U.S.P.

Aos Professores e colegas da Disciplina de Periodontia da U.S.P/S.P.

CESÁRIO A. DUARTE

MARCO A. P. GEORGETTI

LUÍS A. P. LIMA

ROSANA G. TRAMONTINA

KOTO NAKAE

ANA VITÓRIA IMBRONITO

pelo apoio.

À **SIMONE C. FRANÇOSO**, secretária da Disciplina de Periodontia, pela ajuda no preenchimento de todos os formulários da FAPESP; e à **VERA LÚCIA S. C. ALMEIDA**, secretária do Departamento de Estomatologia, pelo constante incentivo.

Este trabalho teve o suporte financeiro da **FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO** (FAPESP – processo n.º 99/06627-6)

SUMÁRIO

p.

RESUMO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	3
3. PROPOSIÇÃO.....	13
4. CASUÍSTICA - MATERIAL e MÉTODOS.....	14
5. RESULTADOS.....	22
6. DISCUSSÃO.....	37
7. CONCLUSÕES.....	50
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52

SUMMARY

APÊNDICES

LISTA DE FIGURAS

p.

Figura 4.1.	Cronograma do estudo.....	15
Figura 4.2.	Ponta de papel em posição para coleta microbiológica.....	17
Figura 5.1.	Porcentagens de pacientes segundo presença ou ausência de <i>Peptostreptococcus micros</i> no sulco e risco da doença, por grupo com e sem crescimento gengival.....	34
Figura 5.2.	Porcentagens de pacientes segundo presença ou ausência de <i>Candida</i> sp. na saliva, por grupo com e sem crescimento gengival.....	36

LISTA DE TABELAS

p.

Tabela 5.1.	Distribuição dos pacientes transplantados cardíacos por sexo e presença ou ausência de crescimento gengival. Teste do Qui-quadrado.....	22
Tabela 5.2.	Distribuição dos pacientes transplantados cardíacos por sexo, presença ou ausência e região (anterior ou posterior) de crescimento gengival. Teste do Qui-quadrado.....	23
Tabela 5.3.	Distribuição dos pacientes por tempo do transplante e presença ou ausência de crescimento gengival.....	24
Tabela 5.4.	Valores de média, desvio padrão (DP), valores mínimos e máximos por grupo com e sem crescimento gengival, de tempo do transplante (anos), dosagem de CsA (mg/dia), IG, IP, PCS, e NCI.....	25
Tabela 5.5.	Média, desvio padrão, mínimos e máximos por região (anterior e posterior) de IG, IP, PCS e NCI.....	25
Tabela 5.6.	Resultados do teste t de Student onde foram comparados as áreas com e sem crescimento gengival com as variáveis: tempo de transplante (anos), dosagem de ciclosporina (mg/dia), IG, IP, PCS, NCI.....	26
Tabela 5.7.	Resultados do teste t de Student onde foram comparados as áreas com crescimento gengival, divididas em região anterior e posterior, IG, IP, PCS, NCI.....	27

Tabela 5.8. Número e porcentagens de pacientes que apresentavam o microorganismo no sulco gengival ou na saliva.....	28
Tabela 5.9. Distribuição dos pacientes por número de tipos diferentes de microorganismos no sulco, e presença ou ausência de crescimento gengival.....	29
Tabela 5.10. Distribuição dos pacientes por número de tipos diferentes de microorganismos no sulco, e presença ou ausência de crescimento gengival.....	29
Tabela 5.11. Distribuição dos pacientes por número de tipos diferentes de microorganismos na saliva, e presença ou ausência de crescimento gengival.....	30
Tabela 5.12. Distribuição dos pacientes por número de tipos diferentes de microorganismos na saliva e presença ou ausência de crescimento gengival.....	30
Tabela 5.13. Distribuição dos pacientes segundo a categoria de presença ou ausência do microorganismo, de risco da doença (RD) no sulco e crescimento gengival. Teste Qui-quadrado (3 categorias) e prova exata de Fisher (2 categorias).....	32
Tabela 5.14. Distribuição dos pacientes segundo a categoria de presença ou ausência do microorganismo <i>Peptostreptococcus micros</i> , de risco da doença (RD) no sulco e crescimento gengival. Prova exata de Fisher (2 categorias).....	33
Tabela 5.15. Distribuição dos pacientes segundo presença ou ausência do microorganismo na saliva e crescimento gengival. Prova exata de Fisher.....	35
Tabela 5.16. Distribuição dos pacientes segundo a categoria de presença ou ausência do microorganismo <i>Candida</i> sp., na saliva e crescimento gengival. Prova exata de Fisher (2 categorias).....	36

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS e SÍMBOLOS

CAAM – “methyl-coumarin”

CAL – “clinical attachment level”

CCG – com crescimento gengival

CsA – Ciclosporina-A

DP – desvio padrão

F.M.U.S.P. – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

F.O.U.S.P. – Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

IG – índice gengival

INCOR – Instituto do Coração

IP – índice de placa bacteriana

LEC-MG – distância da linha esmalte cimento à margem gengival

ml – mililitro

MUG – “methyl-umbeliferil- β -galactosidase”

NCI – nível clínico de inserção

NGO – “no gingival overgrowth”

NS – não significante

PCS – profundidade clínica de sondagem

PD – “pocket depth”

PI – “plaque index”

RD – risco de doença

s/b – sulco/bolsa

SCG – sem crescimento gengival

se – saliva estimulada

sp. – espécie

TSBV – “tryptic soy-serum-bacitracin-vancomycin”

VMGA III – “viability-maintaining microbiostatic medium, anaerobically prepared”

WGO – “with gingival overgrowth”

RESUMO

ASSOCIAÇÃO ENTRE CRESCIMENTO GENGIVAL E A CONDIÇÃO CLÍNICA E MICROBIOLÓGICA PERIODONTAL DE PACIENTES TRANSPLANTADOS CARDÍACOS SUBMETIDOS À TERAPIA COM CICLOSPORINA-A. ESTUDO TRANSVERSAL.

Foram examinados 30 pacientes (10 mulheres e 20 homens – média 44,89 anos). Todos os pacientes estavam sob terapia com ciclosporina-A (CsA), e não tinham sido submetidos à antibioticoterapia e nem a tratamento periodontal prévio, por pelo menos 3 meses do início do estudo. O paciente deveria ter, no mínimo 6 dentes. Foram registrados os índices de placa bacteriana (IP), índice gengival (IG), e os valores de profundidade clínica de sondagem (PCS) e nível clínico de inserção (NCI). Análise microbiológica foi realizada a partir de amostras coletadas do sulco/bolsa (s/b) gengival e da saliva estimulada (se). Os pacientes foram divididos em 2 grupos: com crescimento gengival (CCG) e sem crescimento gengival (SCG). Após análise estatística (Teste do Qui-quadrado; teste t de Student; Prova exata de Fisher; $p \leq 0,05$), concluiu-se que não houve diferença entre os dois grupos de pacientes com relação ao sexo dos pacientes, dosagem de CsA, tempo decorrido após o transplante, IP, IG, PCS e NCI. O exame

microbiológico das amostras coletadas mostrou a presença de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (s/b-23% e se-13%), *Porphyromonas* sp. (s/b-36% e se-13%), *Prevotella* sp. (s/b-93% e se-93%), *Campylobacter* sp. (s/b-30%), *Fusobacterium* sp. (s/b-66% e se-50%), *Peptostreptococcus micros* (66%) e *Streptococcus* β -hemolítico (s/b-57% e se-83%). Destes microorganismos, apenas *P. micros* mostrou-se diretamente associado ao grupo CCG. Foi possível a detecção de *Candida* sp. (s/b-30% e se-30%), na amostra de saliva estimulada a presença de *Candida* sp. estava associada aos pacientes SCG.

1. INTRODUÇÃO

A ciclosporina-A foi descoberta por Jean Borel em 1972, e, inicialmente, desenvolvida como um agente antifúngico (Butler *et al.*, 1987). É uma potente droga imunossupressora usada para profilaxia de rejeição de órgãos transplantados (Hallmon & Rossmann, 1999).

Pacientes transplantados cardíacos, aos quais é administrada a ciclosporina-A, sofrem o risco de desenvolver infecções, alterações cancerígenas e, freqüentemente, apresentam efeitos indesejados desta droga (Khoct & Schneider, 1997). Dentre estes, o crescimento gengival (Wysocki *et al.*, 1983; Adams & Davies, 1984; Seymour & Heasman, 1988; Oettinger-Barak *et al.*, 2000) o de maior relevância para o cirurgião-dentista, e em particular o periodontista.

Os primeiros casos de crescimento gengival associado ao uso da ciclosporina-A foram descritos por Rateitschak-Plüss *et al.* (1983). Desde então, vários estudos têm sido feitos para tentar elucidar a patogênese desta alteração (Daley *et al.*, 1986; McGaw *et al.*, 1987; Seymour & Smith, 1991; Schincaglia *et al.*, 1994; Thomason *et al.*, 1995; Vescovi *et al.*, 1997).

Dentre os pacientes que tomam ciclosporina-A, apenas 50% desenvolvem algum crescimento gengival. Em função disso, os termos “responders” e “nonresponders” têm sido usados na literatura para identificar pacientes que respondem diferentemente à droga. Esta diferença de resposta pode ser em função de uma predisposição genética e/ou de condições locais (Hallmon & Rossmann, 1999).

Os estudos demonstraram diferenças na resposta gengival ao uso deste medicamento, devido ao grande número de variáveis intra e inter pacientes, tais como: idade, dosagem e duração da administração da droga, uso concomitante de outros fármacos, condições sistêmicas, capacidade de realizar adequado controle de placa bacteriana e a presença de fatores predisponentes locais (Mealey, 1996).

Existe, portanto, a necessidade de maior conhecimento a respeito da etiopatogenia destes crescimentos gengivais. Dúvidas relacionadas ao grau de crescimento gengival e complexidade dos fatores locais envolvidos, dentre eles, a microbiota local, necessitam ainda ser esclarecidas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Apesar da ocorrência de crescimento gengival associado ao uso de drogas ser amplamente relatada na literatura odontológica, esta revisão restringir-se-á aos estudos que avaliaram a droga imunossupressora Ciclosporina-A (CsA).

Por uma questão didática, dividiremos esta revisão nos seguintes itens: Estudo em Animais, Estudos Histológicos em Humanos, Estudos Clínicos em Humanos.

Estudo em animais

Seibel *et al.* (1989) estudaram a ação da CsA nos tecidos gengivais de 12 cachorros da raça beagle. Foram feitas análises clínicas, histológicas e da concentração sangüínea de CsA durante 18 semanas. Os resultados mostraram que houve crescimento gengival em 42% dos animais (“responders”) e que o crescimento estava diretamente correlacionado à concentração de CsA no sangue. Nos animais que não apresentaram crescimento gengival (“nonresponders”), a concentração da droga manteve-se baixa durante todo o experimento.

Fisher & Klinge (1994) compararam, em cães, clínica e histologicamente, os efeitos da CsA em sítios com doença periodontal induzida por ligaduras (grupo teste) e sítios saudáveis (grupo controle). Os sítios testes mostraram, após 14 e 28 dias, maiores valores para crescimento gengival, profundidade clínica de sondagem e nível clínico de inserção quando comparados aos sítios controles. Os resultados histométricos mostraram aumento de reabsorção óssea nos sítios teste.

Fischer *et al.* (1996) avaliaram o efeito da CsA na microbiota do sulco gengival de cães. Com o uso de ligaduras, provocaram doença periodontal em 4 dentes e usaram 4 dentes colaterais como grupo controle. As coletas foram realizadas imediatamente antes da realização das ligaduras e 28 dias após. Os resultados indicaram a presença de um maior número de bastonetes gram-negativos e de bactérias anaeróbicas no grupo teste. Estes microorganismos podem estar relacionados ao aumento do processo inflamatório e crescimento gengival observados naquele grupo.

A maioria dos estudos realizados em animais usaram o rato como modelo experimental. Os trabalhos adotam-no, pois assim é possível obter um grande número de amostras clínicas e, principalmente, histológicas (Nishikawa *et al.*, 1996). Nos trabalhos que utilizaram tal modelo, o grupo de Fu destacou-se por ter analisado vários aspectos correlacionados à terapia com CsA.

Quando se variou a dose de CsA administrada para um grupo de 60 ratos, divididos em 3 subgrupos segundo a dosagem (3, 10 e 30 mg/kg), foi verificado que o crescimento gengival é dose-dependente, ou

seja, quanto maior a dose do fármaco, maior é o volume de tecido alterado presente (Fu *et al.*, 1995). Estes resultados foram ratificados por Morisaki *et al.* (1997), que também estudaram a relação entre a dose da droga imunossupressora e o volume de crescimento gengival.

Com metodologia semelhante à de Fu *et al.* (1995; 1996), Nieh *et al.* (1996), avaliaram o aumento de volume clínico e as características histológicas dos tecidos periodontais de ratos que foram submetidos a terapia com CsA (30mg/kg). O volume gengival foi analisado medindo-se modelos em gesso, obtidos de moldagens realizadas na maxila e mandíbula dos animais. Ocorreu crescimento gengival estatisticamente maior nos animais que tomavam a CsA. As observações sob microscopia óptica revelaram a formação de uma reação granulomatosa na interface dente-tecido gengival e uma superfície irregular no osso alveolar. Esta última corresponderia à área em que ocorreu crescimento gengival.

Na mesma linha de pesquisa, Fu *et al.* (1997a), utilizando metodologia igual ao do trabalho anteriormente publicado (Fu *et al.*, 1995), avaliaram o efeito do acúmulo de placa bacteriana provocado pelo uso de ligaduras de seda, nos tecidos gengivais. Os resultados mostraram que o crescimento gengival foi significativamente maior nos sítios com maior dose de CsA, maior tempo de tratamento e maior acúmulo de placa bacteriana (ligadura). Histometricamente, os sítios testes mostraram um aumento dos tecidos epitelial e conjuntivo. Entretanto, a razão entre os valores de crescimento de tecido epitelial e tecido conjuntivo mantiveram-se inalteradas.

Fu *et al.* (1997b) sugeriram que o crescimento gengival, induzido pela terapia com CsA, poderia gerar forças que contribuiriam para a migração dentária. Completando este estudo, Fu *et al.* (1999), compararam, histometricamente, o número de osteoclastos, a porcentagem de “erosão” óssea e a formação de tecido osteóide nos tecidos ósseos alveolares de grupo de ratos teste (CsA) e controle. Concluíram que o número de osteoclastos e a porcentagem de “erosão” óssea foi maior no grupo teste. Por outro lado, a porcentagem de tecido osteóide formado foi menor neste grupo.

Pilatti & Sampaio (1997), avaliaram a influência da CsA na severidade do aumento gengival, em ratos submetidos a terapia com esta droga. Utilizaram 40 ratos, divididos em 4 grupos de 10 ratos, com as seguintes medicações: 1- controle negativo (sem tratamento); 2- CsA (10mg/kg); 3- Clorexidina (0,12%) e 4- CsA e uso de Clorexidina (0,12%). Os animais foram sacrificados aos 14 e 21 dias de experimento. Concluíram que o uso da clorexidina foi efetiva para a diminuição do crescimento gengival.

Estudos histológicos em humanos

Friskopp *et al.* (1986) analisaram biópsias retiradas de 6 pacientes transplantados renais que apresentavam crescimento gengival associado a CsA. Usaram como controle, biópsias removidas de regiões semelhantes, de indivíduos com gengiva clinicamente saudável e não submetidos à terapia com a droga imunossupressora. Os resultados

mostraram a presença de maior número de células mononucleares (monócitos e linfócitos T), no grupo teste. No grupo controle a presença desses tipos celulares foi inexpressiva.

Yamasaki *et al.* (1987), num estudo realizado por meio de microscopia eletrônica de transmissão, analisaram fibroblastos obtidos em biópsias de tecido gengival de 2 pacientes sob terapia com CsA e compararam-nos com fibroblastos de pacientes que não faziam o uso de CsA. Concluíram que existe, no primeiro grupo, uma maior atividade de síntese proteica e de miofibroblastos. Estes fenômenos estariam relacionados com a resposta do hospedeiro frente à irritação provocada pela associação CsA-placa bacteriana.

Bartold (1989), após o estudo *in vitro* de fibroblastos de tecido gengival de humanos, concluiu que a CsA é capaz de induzir o crescimento gengival pelo aumento do número de fibroblastos, sem alterar sua atividade de síntese.

Schincaglia *et al.* (1992) demonstraram, nos tecidos afetados pela CsA, que a atividade de síntese dos fibroblastos está elevada, pois existe um aumento na produção de colágeno. Além disto, há um aumento da síntese de glicosaminoglicanas, as quais podem participar da patogenia do crescimento gengival (Newell & Irwin, 1997).

Sugano *et al.* (1998) estudaram, *in vitro*, a ação da CsA sobre a expressão do gene da collagenase. O estudo sugere que os efeitos inibitórios da CsA, sobre a transcrição da collagenase, podem estar implicados na indução do crescimento gengival modulado pela CsA.

McGaw & Porter (1988) compararam biópsias de tecido gengival de sítios saudáveis, de sítios inflamados e de sítios periodontalmente tratados, mas com crescimento gengival devido ao uso de CsA. Observaram sob microscopia de luz que o último grupo demonstrou uma celularidade e composição da matriz semelhante aos sítios saudáveis. A análise ultraestrutural não demonstrou diferença estatisticamente significativa no número de fibroblastos entre os grupos.

Da mesma forma, Mariani *et al.* (1993) afirmaram que não existe um aumento de fibroblastos, mas um aumento de substância amorfa e de infiltrado plasmocitário no tecido conjuntivo. Em função destas características, estes autores sugeriram que o melhor termo seria “aumento dimensional do tecido gengival”, e não concordam com os termos hiperplasia ou hipertrofia.

James *et al.* (1995), após estudo em cultura de fibroblastos, concluíram que a CsA não estimula diretamente o aumento de fibroblastos e/ou de matriz extracelular.

Pisanty *et al.* (1990) analisaram biópsias de 12 pacientes, que sofriam da doença de Behcet e foram tratados com CsA por mais de 20 meses. Após exame em microscopia de luz e eletrônica de transmissão, concluíram que a CsA afeta o epitélio gengival, e que, o crescimento dos tecidos gengivais observado clinicamente é devido, primariamente, à interação CsA-epitélio.

O’Valle *et al.* (1994) descreveram, após a análise de 30 biópsias de sítios que apresentavam crescimento gengival associado à

terapia com CsA, que existem depósitos intra-epiteliais da droga, e estes, somados ao infiltrado inflamatório, têm um papel fundamental em sua patogenia. Ainda, que ambos estão relacionados com o grau de crescimento dos tecidos gengivais.

Estudos clínicos em humanos

A partir do início da década de 80, uma série de artigos a respeito do crescimento gengival como efeito colateral do uso de CsA, começou a ser publicada. Estes trabalhos, na sua maioria, são relatos de casos que mostram as características clínicas e histológicas apresentadas por alguns pacientes. Além disso, discutem a possível etiologia e possíveis modalidades de tratamento (Rateitschak-Plüss *et al.*, 1983; Wysocki *et al.*, 1983; Adams & Davies, 1984; Rostock *et al.*, 1986; Ciancio *et al.*, 1991; Daly, 1992; Darbar *et al.*, 1996; Mattson *et al.*, 1998).

Daley *et al.* (1986) realizaram um estudo clínico em 100 pacientes, por um período de, aproximadamente, 2 anos e 6 meses. Setenta por cento dos pacientes desenvolveram crescimento gengival. Não foi observada nenhuma correlação entre a dosagem da droga e a severidade do aumento gengival. Este, segundo os autores, está diretamente relacionado com a presença de placa bacteriana, mas existe uma correlação fraca com a sua quantidade. As crianças e, especialmente os adolescentes, apresentaram um grande risco de desenvolver crescimento gengival. Após a interrupção da administração da CsA em 21 pacientes, o aumento gengival

mostrou ser parcialmente reversível. Thomason *et al.* (1993), obtiveram resultados semelhantes, não encontrando correlação entre crescimento gengival a dosagem da droga, índice de placa bacteriana e índice gengival.

Seymour & Smith (1991) avaliaram a efetividade do controle de placa bacteriana em 27 pacientes transplantados renais. Estes foram divididos em dois grupos: 1- sem controle de placa bacteriana profissional e 2- com controle profissional de placa bacteriana. Após 6 meses, a presença de crescimento gengival foi significativa nos dois grupos. Dosagem de CsA, concentração da droga no sangue, índice gengival, índice de placa bacteriana e índice de hiperplasia não foram importantes para correlacionar a ocorrência do crescimento, em ambos os grupos. Os autores concluíram que o controle de placa bacteriana pode produzir algum benefício para o paciente, mas não determina a presença ou ausência de crescimento gengival. Os resultados coincidem com aqueles que Pernu *et al.* (1992), descreveram num trabalho que comparou o efeito da CsA e da azatioprina, outra droga imunossupressora.

Montebugnoli *et al.* (1996) examinaram 39 pacientes transplantados cardíacos. Foram analisados os 12 dentes anteriores, superiores e inferiores. Os resultados não mostraram nenhuma correlação entre as variáveis analisadas (idade, sexo, índice de placa, índice gengival, dose de CsA, concentração sangüínea de CsA) e o crescimento gengival. Uma correlação positiva foi encontrada entre a terapia com CsA e a duração desta, sugerindo que a relação entre a terapia com a droga e o crescimento

gengival poderia ser “tempo-dependente” e a influência da medicação na condição periodontal poderia, espontaneamente, diminuir com o tempo.

Ao discordarem dos trabalhos acima citados, Somacarrera *et al.* (1994a), afirmaram que existe uma forte correlação entre localização do aumento gengival e a presença de placa bacteriana. Logo, a eliminação desta seria uma conduta eficaz para prevenir a alteração do tecido gengival. Num trabalho subsequente, no qual 100 pacientes transplantados (coração, fígado ou rim) foram observados por 6 meses, Somacarrera *et al.* (1994b) concluíram que um programa de higiene bucal, antes da cirurgia de transplante, é recomendável.

Nesta mesma linha, Thomason *et al.* (1995) demonstraram que, em pacientes transplantados cardíacos, a idade, sexo, duração da terapia e o índice de sangramento gengival são importantes fatores predisponentes ao crescimento gengival. Afirmaram que, como cerca de 50% dos pacientes do grupo estudado necessitaram de cirurgias gengivais, o desenvolvimento de uma terapia preventiva é necessária.

Kantarci *et al.* (1999) realizaram, em pacientes transplantados que apresentavam crescimento gengival significativo, terapia de instrução de higiene bucal, raspagem supra e subgengival e polimento. Compararam este grupo com outro, no qual não foi realizada terapia periodontal. O grupo teste mostrou redução de 30% no índice de crescimento gengival e, em 47% dos casos, a necessidade de complementação cirúrgica foi eliminada.

Como se pode notar, existe uma grande discrepância na opinião dos diferentes autores. Talvez isto se deva às diferentes

metodologias de análise empregadas para avaliar a ocorrência e extensão do crescimento gengival associado ao uso de CsA. Assim, muitos aspectos relacionados a dosagem, tempo de medicação, presença de fatores etiológicos locais e fatores modificadores, ainda precisam ser analisados nestes pacientes.

3. PROPOSIÇÃO

Este trabalho foi realizado com o intuito de esclarecer alguns aspectos da interação CsA/crescimento gengival em pacientes transplantados cardíacos.

Assim procuramos:

- 1- Associar os parâmetros clínicos sexo, tempo de transplante e a condição clínica periodontal com a presença ou ausência de crescimento gengival;
- 2- Associar a condição microbiológica periodontal, do exame de amostras coletadas do sulco/bolsa gengival e de saliva estimulada, com a presença ou ausência de crescimento gengival.

4. CASUÍSTICA - MATERIAL e MÉTODOS

4.1 - CASUÍSTICA

Participaram do estudo 30 pacientes, de ambos os sexos, transplantados cardíacos do INCOR da F.M.U.S.P.

Este estudo foi submetido e autorizado pela Comissão de Ética da F.M.U.S.P. (Apêndice A).

Solicitou-se aos pacientes que lessem o termo de consentimento pós-informação que descrevia os objetivos do estudo. Foi solicitado a assinatura do mesmo, apenas após o completo entendimento de seu conteúdo.

Foram incluídos no estudo os pacientes que não tivessem sido submetidos à antibioticoterapia e nem a tratamento periodontal nos três meses prévios ao início do estudo. Os pacientes deveriam ter, no mínimo, 6 dentes presentes na cavidade bucal.

4.2. MATERIAL e MÉTODOS

O estudo seguiu o seguinte cronograma, resumido no esquema abaixo:

Figura 4.1. Cronograma do estudo

4.2.1. Anamnese

Os pacientes responderam às perguntas presentes em uma ficha de anamnese (Disciplina de Periodontia da F.O.U.S.P.)(Apêndice B). Desta ficha, também constavam a data do transplante e a dosagem de CsA ingerida diariamente.

4.2.2.- Exame Clínico

O exame clínico periodontal foi realizado por um único examinador treinado. Utilizando uma sonda milimetrada*, os sulcos/bolsas

* Hu Friedy no. PCPUNC – 15.

foram examinados e foram registrados os maiores valores de sondagem obtidos em cada uma das seguintes regiões: disto-vestibular, centro-vestibular, mésio-vestibular, disto-lingual, centro-lingual e mésio-lingual.

Os seguintes parâmetros clínicos foram registrados:

1. Profundidade Clínica de Sondagem (PCS): distância compreendida entre a margem gengival e o fundo do sulco gengival ou da bolsa periodontal.
2. Distância da linha esmalte-cimento à margem gengival (LEC-MG): distância que vai da linha esmalte-cimento à margem gengival.
3. Nível Clínico de Inserção (NCI): é o valor correspondente à diferença aritmética[†] dos valores de PCS e LEC-MG.

Ainda foram registrados os seguintes índices:

1. Índice Gengival (Löe & Silness, 1963).
2. Índice de Placa Bacteriana (Silness & Löe, 1964).

Durante o exame clínico verificou-se a presença (positivo) ou ausência (negativo) de crescimento gengival.

Todos os dados foram anotados em fichas utilizadas na Disciplina de Periodontia da F.O.U.S.P. (Apêndice C).

4.2.3. - Exame Microbiológico

4.2.3.1. Coleta subgengival

Para o exame microbiológico foram selecionados quatro sítios.

[†] NCI = PCS – (LEC-MG).

Estes foram os que apresentavam a maior profundidade clínica de sondagem em cada quadrante. Quando não foi possível obedecer a esta condição, as amostras foram coletadas respeitando-se a melhor distribuição dentro dos dentes presentes nos quadrantes.

Para a coleta microbiológica, os dentes foram previamente isolados com roletes de algodão, a placa bacteriana supra-gengival foi removida com o auxílio de curetas periodontais[‡], e as amostras subgengivais foram obtidas introduzindo-se pontas de papel absorvente[§] estéreis no interior do sulco gengival ou da bolsa periodontal. As pontas foram mantidas no local por cerca de 20 segundos (Hartroth *et al.*, 1999) (figura 4.2.).

Figura 4.2. Ponta de papel em posição para coleta microbiológica.

[‡] Hu Friedy – Curetas de Gracey no. 5/6, 11/12 ou 13/14.

[§] Tanari, no. 40.

Após sua remoção, foram colocadas em frascos contendo esferas de vidro e 2 ml de meio de transporte VMGA III (pH 7,2) (Möller, 1966), preparado e armazenado em anaerobiose (para cultura).

4.2.3.2. Coleta salivar

Para a coleta salivar, foi solicitado aos pacientes que mastigassem parafina^{**} com o objetivo de estimular a salivação. O primeiro acúmulo de saliva foi rejeitado. A partir deste, os demais foram depositados em tubos^{††} estéreis até o volume de, pelo menos, 10ml.

4.2.4. Processamento laboratorial das amostras.

Os frascos foram transportados, num prazo máximo de 2 horas após a coleta, para o laboratório^{‡‡} para posterior manipulação.

As amostras em VMGA III foram homogeneizadas mecanicamente, em um agitador de tubos (Vórtex), por 20 segundos, a fim de provocar a desagregação dos grumos microbianos. A seguir, foram serialmente diluídas em solução fisiológica (cloreto de sódio a 0,85%). Com uma pipeta estéril, alíquotas de 0,1 ml, em diluições de 1:10, 1:100 e 1:1000, foram semeadas em placas de Petri contendo meios de cultura seletivos e não seletivos.

---

^{**} Parafilm "M" – Laboratory Film – american national Can – Chicago, IL. 60631.

^{††} Labcon, North America – 50ml, cetrifuge tubes with screw caps, disposable/graduated/conical/sterile.

^{‡‡} PERIOLAB® Análises Microbiológicas para Periodontia S/C Ltda.

As amostras de saliva foram submetidas ao mesmo protocolo da amostra em VMGA III. No entanto, as diluições chegaram a 1:10000.

As diluições (amostras do sulco e saliva) foram, separadamente, espalhadas com bastão de vidro em dois meios de cultura diferentes:

- Meio de cultura não seletivo: ágar Brucella sangue^{§§} a 4,3%, suplementado com 0,3% de ágar Bacto^{***}, 5% de sangue desfibrinado de ovelhas, 0,2 % de células sangüíneas vermelhas hemolisadas de ovelhas, 0,00005% de hemina e 0, 00005% de menadione. Após o que, foram incubadas a 36,8°C, em jarras de anaerobiose contendo geradores de anaerobiose^{†††}, por 10 dias.

- Meio de cultura seletivo: TSBV^{†††}, seletivo para a cultura de *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, bastonetes entéricos gram-negativos, *Pseudomonas* sp. e leveduras (Slots, 1982). Estas placas foram incubadas em jarras contendo geradores de microaerofilia^{§§§} a 10% de CO₂, a 36,8°C, por seis dias.

Após o período de incubação, a contagem total de bactérias viáveis (realizada em ágar Brucella sangue) e as proporções de espécies específicas foram determinadas.

---

^{§§} Base – Difco – laboratories – Detroit- USA

^{***} Base – Difco – laboratories – Detroit- USA

^{†††} Anaerobac – Probac do Brasil – Produtos Bacteriológicos Ltda.

^{†††} Base – Oxóide Ltda. – Basingstoke – Eng.

^{§§§} Capneibac - Probac do Brasil – Produtos Bacteriológicos Ltda.

As identificações foram realizadas de acordo com os métodos descritos por Slots, em 1986. Os microorganismos estudados foram: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas* sp., *Prevotella* sp., *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter* sp., *Capnocytophaga* sp., *Fusobacterium* sp., *Peptostreptococcus micros*, Bastonetes entéricos gram-negativos, *Streptococcus* β -hemolítico, *Eikenella corrodens* e *Candida* sp.

As identificações presuntivas dos microorganismos foram realizadas de acordo com morfologia das colônias, produção de pigmentos, hemólise, perfuração do ágar, fluorescência, teste CAAM, teste MUG, prova da catalase e prova do indol e coloração pelo método de Gram (Slots, 1986).

4.3. MÉTODO ESTATÍSTICO

Para análise dos dados (Apêndice D) foram utilizados testes paramétricos e testes não paramétricos, levando-se em consideração a natureza das variáveis estudadas. Foram aplicados os seguintes testes:

1. Teste **t de Student** (Spiegel, 1993), com o propósito de comparar as médias das variáveis estudadas para os grupos com e sem crescimento gengival.
2. Teste do **Qui-quadrado** (Spiegel, 1993), com o objetivo de comparar as médias das variáveis qualitativas estudadas para os grupos com e sem crescimento gengival, quando presentes 2 ou mais categorias.

3. Estimativa dos limites de confiança superior e inferior calculados com 95% de grau de confiança a partir da média e do desvio padrão (Spiegel, 1993) para as variáveis: tempo de transplante, dosagem de Ciclosporina, IG, IP, PCS, NCI.
4. **Prova exata de Fisher** (Siegel, 1975), para calcular as diferenças entre os escores presentes nos resultados resumidos em duas categorias.

Em todos os testes fixou-se em 5% ($p \leq 0,05$) o nível para a rejeição da hipótese de nulidade, assinalando-se com um asterisco (*) os valores significantes. Assinalou-se com dois asteriscos (**) os valores significantes quando se fixou em 1% ($p \leq 0,01$) o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

5. RESULTADOS

5.1.Resultados clínicos

A idade dos pacientes avaliados variou de 13 a 67 anos (média de 44,89 anos).

Tabela 5.1. Distribuição dos pacientes transplantados cardíacos por sexo e presença ou ausência de crescimento gengival. Teste do Qui-quadrado.

Sexo	Crescimento gengival		Total
	Não	Sim	
Feminino	4 (40%)	6 (60%)	10 (100%)
Masculino	6 (30%)	14 (70%)	20 (100%)
Total	10 (33%)	20 (67%)	30 (100%)

Qui-quadrado: 0,30.
graus de liberdade: 1.
p=0,584.

Na tabela 5.1 estão agrupados os valores do número de pacientes que apresentavam crescimento gengival. Esta tabela indica a distribuição deste crescimento entre os pacientes do sexo masculino e feminino. Independente do

sexo, a tabela mostra que, dos 30 pacientes avaliados, 20 (67%) apresentavam crescimento gengival. Para verificar se havia alguma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, foi aplicado o teste do Qui-quadrado. O teste não mostrou diferença entre os pacientes do sexo masculino e feminino, em relação à presença de crescimento gengival.

A tabela 5.2. apresenta os mesmos conjuntos de valores apresentados na tabela 5.1.

Tabela 5.2. Distribuição dos pacientes transplantados cardíacos por sexo, presença ou ausência e região (anterior ou posterior) de crescimento gengival. Teste do Qui-quadrado.

Crescimento Gengival				
Sexo	Não	Sim		Total
		Região anterior	Região posterior	
Feminino	4 (40%)	6 (100%)	0	10 (100%)
Masculino	6 (30%)	8 (40%)	6 (30%)	20 (100%)
Total	10 (33%)	14 (47%)	6 (20%)	30 (100%)

Qui-quadrado: 3.771.
 graus de liberdade: 2.
 p=0,152.

O grupo que apresentava crescimento gengival foi dividido em dois subgrupos: região anterior (dentes 1, 2, 3 – direitos e esquerdos, superiores e inferiores) e região posterior (dentes 4, 5, 6, 7 - direitos e esquerdos, superiores e inferiores). Os grupos foram separados em dois

subgrupos pois verificou-se que a maior presença de crescimento gengival ocorria na região anterior. Aplicado o teste do Qui-quadrado, este não mostrou haver diferença estatisticamente significativa entre os pacientes do sexo masculino e feminino, para a região anterior e posterior.

A tabela 5.3. apresenta a distribuição do tempo, em anos, de transplante dos pacientes examinados e a presença ou não de crescimento gengival. O tempo de transplante variou de 1 a 9 anos. Os pacientes que apresentavam crescimento gengival estão distribuídos por todos os anos. Já o grupo que não apresentava crescimento gengival não possui pacientes nos 6, 8 e 9 anos pós-transplante.

Tabela 5.3. Distribuição dos pacientes por tempo do transplante e presença ou ausência de crescimento gengival.

Tempo transplante (anos)	Crescimento Gengival		Total
	Não	Sim	
1	1 (33%)	2 (67%)	3 (100%)
2	2 (50%)	2 (50%)	4 (100%)
3	2 (67%)	1 (33%)	3 (100%)
4	1(50%)	1 (50%)	2 (100%)
5	3 (33%)	6 (67%)	9 (100%)
6	0	3 (100%)	3 (100%)
7	1(50%)	1 (50%)	2 (100%)
8	0	2 (100%)	2 (100%)
9	0	2 (100%)	2 (100%)
Total	10 (33%)	20 (67%)	30 (100%)

Na tabela 5.4 estão agrupados os valores das médias, desvio padrão, valores mínimos e máximos por grupo, com e sem crescimento gengival, divididos nas variáveis: tempo do transplante, dosagem de CsA, IG, IP, PCS e NCI. De forma semelhante, na tabela 5.5. as mesmas variáveis estão divididas nos subgrupos para os dentes anteriores e posteriores.

Tabela 5.4. Valores de média, desvio padrão (DP), valores mínimos e máximos por grupo com e sem crescimento gengival, de tempo do transplante (anos), dosagem de CsA (mg/dia), IG, IP, PCS e NCI.

Variável	Sem crescimento gengival				Com Crescimento gengival			
	Média	DP	Mínimo	Máximo	Média	DP	Mínimo	Máximo
Tempo - transplante	3.70	1.83	1.00	7.00	5.10	2.43	1.00	9.00
Ciclosporina	225.00	26.35	200.00	250.00	220.00	39.40	125.00	300.00
IG	1.33	0.25	1.01	1.89	1.38	0.30	0.85	1.89
IP	1.27	0.57	0.56	2.01	1.58	0.64	0.56	3.00
PCS	3.20	0.56	2.34	3.97	3.39	0.48	2.60	4.25
NCI	3.20	0.80	1.82	4.58	3.27	1.26	1.82	5.86

Tabela 5.5. Médias, desvio padrão, mínimos e máximos por região (anterior e posterior) de IG, IP, PCS e NCI.

Variável	Região anterior				Região posterior			
	Média	DP	Mínimo	Máximo	Média	DP	Mínimo	Máximo
IG	1.34	0.37	0.57	2.01	2.38	0.67	1.32	2.98
IP	1.67	0.68	1.00	3.00	2.39	0.40	1.65	2.88
PCS	4.17	0.63	2.87	5.02	4.21	0.98	2.54	5.37
NCI	2.73	1.00	1.32	5.12	4.71	1.49	2.08	6.04

Na tabela 5.6. foi aplicado o teste t de Student para verificar se havia alguma diferença entre os pacientes que apresentavam ou não

crescimento gengival e as variáveis tempo de transplante, dosagem de CsA, IG, IP, PCS e NCI.

Tabela 5.6. Resultados do teste t de Student onde foram comparados as áreas com e sem crescimento gengival com as variáveis: tempo de transplante (anos), dosagem de CsA (mg/dia), IG, IP, PCS, NCI.

Grupos comparados	Variável	t	Graus de liberdade	p
Crescimento com e sem	Tempo transplante	-1,6057	28	0,1196 NS
Crescimento com e sem	Ciclosporina	0,3613	28	0,7206 NS
Crescimento com e sem	IG	0,3397	28	0,5408 NS
Crescimento com e sem	IP	0,0993	28	0,6614 NS
Crescimento com e sem	PCS	-0,9718	28	0,3394 NS
Crescimento com e sem	NCI	-0,1595	28	0.8744 NS

NS: não significante.

Os resultados do teste t de Student aplicado nos conjuntos de valores resumidos na tabela 5.6. mostram que não houve diferença estatisticamente significante entre os pacientes que apresentaram ou não crescimento gengival e as variáveis clínicas analisadas.

Na tabela 5.7. foi aplicado o teste t de Student para verificar se havia diferenças entre as regiões anteriores e posteriores que apresentavam

crescimento gengival. Verificou-se que para os índices IG e IP havia diferença ($p \leq 0,05$) entre os grupos avaliados. O mesmo ocorreu para o NCI, onde o nível de significância foi maior ($p \leq 0,01$). Nestes parâmetros clínicos, os maiores valores foram para as variáveis da região posterior (Tabela 5.5).

Tabela 5.7. Resultados do teste t de Student onde foram comparados as áreas com crescimento gengival, divididas em região anterior e posterior, com as variáveis: IG, IP, PCS, NCI.

Grupos comparados	Variável	t	Graus de liberdade	p
Região anterior e posterior	IG	2,3397	18	0,04408 *
Região anterior e posterior	IP	2,0993	18	0,04614 *
Região anterior e posterior	PCS	-0,1159	18	0,9090 NS
Região anterior e posterior	NCI	-3,5118	18	0,0025 **

NS: não significante.

*: significante a 5%

**: significante a 1%

5.2. Resultados microbiológicos

O exame microbiológico permitiu identificar os seguintes microorganismos: *A. actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas* sp., *Prevotella* sp., *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter* sp., *Capnocytophaga* sp., *Fusobacterium* sp., *Peptostreptococcus micros*, Bastonetes entéricos gram-

negativos, *Streptococcus* β -hemolítico, *Eikenella corrodens*, *Candida* sp. (Tabela 5.8.).

Tabela 5.8. Número e porcentagens de pacientes que apresentavam o microorganismo no sulco gengival ou na saliva.

Microorganismo	Presença	
	Sulco	Saliva
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	7 (23%)	4 (13%)
<i>Porphyromonas</i> sp.	11 (36%)	4 (13%)
<i>Prevotella</i> sp.	28 (93%)	28 (93%)
<i>Bacteroides forsythus</i>	0	0
<i>Campylobacter</i> sp.	9 (30%)	0
<i>Capnocytophaga</i> sp.	0	0
<i>Fusobacterium</i> sp.	20 (66%)	15 (50%)
<i>Peptostreptococcus micros</i>	20 (66%)	0
Bastonetes entéricos gram-negativos	0	0
<i>Streptococcus</i> β -hemolítico	17 (57%)	25 (83%)
<i>Eikenella corrodens</i>	0	0
<i>Candida</i> sp.	9 (30%)	9 (30%)

Não foram considerados para a análise estatística aqueles microorganismos que não foram identificados em nenhum paciente, na amostra do sulco gengival ou na amostra de saliva.

A tabela 5.9. mostra, independente do microorganismo, a quantidade presente no sulco gengival, nos pacientes que apresentaram ou não

crescimento gengival. Os valores estão expressos pelo número de pacientes presentes em cada grupo e o respectivo valor de percentagem.

Devido ao número elevado de frequências de microorganismos presentes nos pacientes com valores menores que 5, as categorias da tabela anterior foram reduzidas a 3, juntando-as duas a duas, o que está representado na tabela 5.10.

Tabela 5.9. Distribuição dos pacientes por número de tipos diferentes de microorganismos no sulco, e presença ou ausência de crescimento gengival.

Diferentes tipos de microorganismo	Crescimento gengival		Total
	Não	Sim	
2	0	5 (100%)	5 (100%)
3	2 (29%)	5 (71%)	7 (100%)
4	5 (50%)	5 (50%)	10 (100%)
5	0	4 (100%)	4 (100%)
6	2 (67%)	1 (33%)	3 (100%)
7	1 (100%)	0	1(100%)
Total	10 (33%)	20 (67%)	30 (100%)

Tabela 5.10. Distribuição dos pacientes por número de tipos diferentes de microorganismos no sulco, e presença ou ausência de crescimento gengival.

Diferentes tipos de microorganismo	Crescimento gengival		Total
	Não	Sim	
2 a 3	2 (17%)	10 (83%)	12 (100%)
4 a 5	5 (36%)	9 (64%)	14 (100%)
6 a 7	3 (75%)	1 (25%)	4 (100%)
Total	10 (33%)	20 (67%)	30 (100%)

Qui-quadrado: 4,661.
 graus de liberdade: 2.
 p=0,097.

Foi calculado o teste Qui-quadrado, com as novas frequências, para verificar se existem diferenças das proporções de pacientes com crescimento gengival para diferentes quantidades de tipos de bactérias no sulco. O teste não foi significativo, ou seja, não existiram diferenças significantes das percentagens de pacientes com crescimento gengival para diferente número de tipos de bactérias presentes no sulco.

A tabela 5.11. mostra a distribuição da quantidade de microorganismo presente na saliva, independentemente do microorganismo, nos pacientes que apresentavam ou não crescimento gengival.

Tabela 5.11. Distribuição dos pacientes por número de tipos diferentes de microorganismos na saliva, e presença ou ausência de crescimento gengival.

Diferentes tipos de microorganismo	Crescimento Gengival		Total
	Não	Sim	
0	0	1 (100%)	1 (100%)
1	0	1 (100%)	1 (100%)
2	2 (18%)	9 (82%)	11 (100%)
3	4 (50%)	4 (50%)	8 (100%)
4	4 (50%)	4 (50%)	8 (100%)
5	0	1 (100%)	1 (100%)
Total	10 (33%)	20 (67%)	30 (100%)

Tabela 5.12. Distribuição dos pacientes por número de tipos diferentes de microorganismos na saliva e presença ou ausência de crescimento gengival.

Diferentes tipos de microorganismo	Crescimento gengival		Total
	Não	Sim	
0 a 1	0	2 (100%)	2 (100%)
2 a 3	6 (32%)	13 (68%)	19 (100%)
4 a 5	4 (44%)	5 (56%)	9 (100%)
Total	10 (33%)	20 (67%)	30 (100%)

Qui-quadrado: 1,526.
graus de liberdade: 2.
p=0,466.

Os valores estão expressos pelo número de pacientes presentes em cada grupo e o respectivo valor de porcentagem.

Devido ao número elevado de freqüências de microorganismos presentes na saliva dos pacientes com valores menores que 5, as categorias da tabela anterior foram reduzidas a 3, juntando-as duas a duas, o que está representado na tabela 5.12. Foi calculado o teste Qui-quadrado, com as novas freqüências, para verificar se existem diferenças das proporções de pacientes com crescimento gengival para diferentes quantidades de tipos de microorganismos na saliva. O teste não foi significativo, ou seja, não existem

diferenças significantes das porcentagens de pacientes com crescimento gengival para diferente número de tipos de bactérias presentes na saliva.

Quando passamos a analisar cada microorganismo separadamente, levou-se em consideração três categorias: 1- microorganismo ausente; 2- microorganismo presente, mas abaixo do valor de risco de doença; 3- microorganismo presente, acima do valor de risco de doença. O valor de risco de doença é um número padrão que está determinado em estudos microbiológicos que mostram quantitativamente o nível crítico da quantidade de cada microorganismo, correlacionados com a doença periodontal (Rams *et al.*, 1996).

Na tabela 5.13. estão representados os valores e as porcentagens presentes no sulco gengival, em cada categoria. Para verificar se existem diferenças das proporções de pacientes com crescimento gengival e as três possíveis categorias, foi utilizado o teste Qui-quadrado (quando havia 3 categorias) e a prova exata de Fisher (quando havia somente 2 categorias). Nesta tabela estão agrupados os microorganismos que, após a análise estatística, não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os pacientes com e sem crescimento gengival.

Tabela 5.13. Distribuição dos pacientes segundo a categoria de presença ou ausência do microorganismo, de risco da doença (RD) no sulco e crescimento gengival. Teste Qui-quadrado (3 categorias) e prova exata de Fisher (2 categorias).

		Crescimento gengival		Total	teste	p
		Não	Sim			
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	ausente	9 (39%)	14 (61%)	23 (100%)	2,348	0,309 NS
	presente - abaixo do RD	1 (33%)	2 (67%)	3 (100%)		
	presente - acima do RD	0	4 (100%)	4 (100%)		
<i>Porphyromonas sp.</i>	ausente	7 (37%)	12 (63%)	19 (100%)		0,702 NS
	presente - acima do RD	3 (27%)	8 (73%)	11 (100%)		
<i>Prevotella sp.</i>	ausente	0	2 (100%)	2 (100%)		0,540 NS
	presente - acima do RD	10 (36%)	18 (64%)	28 (100%)		
<i>Campylobacter sp.</i>	ausente	6 (29%)	15 (71%)	21 (100%)		0,431 NS
	presente - acima do RD	4 (44%)	5 (56%)	9 (100%)		
<i>Fusobacterium sp.</i>	ausente	3 (30%)	7 (70%)	10 (100%)	0,095	0,953 NS
	presente - abaixo do RD	4 (36%)	7 (64%)	11 (100%)		
	presente - acima do RD	3 (33%)	6 (67%)	9 (100%)		
<i>Streptococcus b-hemolítico</i>	ausente	5 (38%)	8 (62%)	13 (100%)		0,705 NS
	presente - acima do RD	5 (29%)	12 (71%)	17 (100%)		
<i>Candida sp.</i>	ausente	5 (24%)	16 (76%)	21 (100%)		0,115 NS
	presente - acima do RD	5 (56%)	4 (44%)	9 (100%)		

NS: não significante.

Dos microorganismos presentes no sulco gengival, o único que apresentou associação estatisticamente significante foi *Peptostreptococcus micros*. Quando aplicamos a prova exata de Fisher, verificamos que houve uma associação entre a presença do microorganismo e os pacientes que apresentavam crescimento gengival.

Tabela 5.14. Distribuição dos pacientes segundo a categoria de presença ou ausência do microorganismo *Peptostreptococcus micros*, de risco da doença (RD) no sulco e crescimento gengival. Prova exata de Fisher (2 categorias).

	Crescimento gengival		Total
	No sulco		
	Ausente	Não	Sim
		9 (90%)	1 (10%)
Presente - acima do RD		1 (5%)	19 (95%)
Total		10 (33%)	20 (67%)

Teste exato de Fisher - p: 0, 0001.

O resultado da tabela 5.14. mostra que, daqueles pacientes que apresentavam crescimento gengival, 95% apresentavam o microorganismo *Peptostreptococcus micros*. Este estava ausente em 90% dos pacientes que não apresentaram nenhum crescimento gengival. Este resultado pode ser mais facilmente visualizado na figura 5.1.

Figura 5.1. Porcentagens de pacientes segundo presença ou ausência de *Peptostreptococcus micros* no sulco, risco da doença, por grupo com e sem crescimento gengival.

Quando passou-se a analisar cada microorganismo, separadamente, na amostra de saliva, levou-se em consideração apenas 2 categorias: 1- microorganismo ausente; 2- microorganismo presente. Não foi considerado, como na amostra da coleta microbiológica do sulco, o valor do risco de doença, pois para amostra de saliva esse valor não é definido. Logo, como só contamos com duas categorias de possibilidades para todos os microorganismos, aplicamos a prova exata de Fisher.

Na tabela 5.15. agrupamos todos os microorganismos que foram identificados na amostra de saliva. O teste aplicado não mostrou haver diferença estatisticamente significante na sua presença, entre os pacientes que apresentavam ou não crescimento gengival.

Tabela 5.15. Distribuição dos pacientes segundo presença ou ausência do microorganismo na saliva e crescimento gengival. Prova exata de Fisher.

		Crescimento gengival			p
		Não	Sim	Total	
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	ausente	8 (31%)	18 (69%)	26 (100%)	0,584 NS
	presente	2 (50%)	2 (50%)	4 (100%)	
<i>Porphyromonas sp.</i>	ausente	8 (31%)	18 (69%)	26 (100%)	0,584 NS
	presente	2 (50%)	2 (50%)	4 (100%)	
<i>Prevotella sp.</i>	ausente	0	2 (100%)	2 (100%)	0,540 NS
	presente	10 (36%)	18 (64%)	28 (100%)	
<i>Fusobacterium sp.</i>	ausente	5 (33%)	10 (67%)	15 (100%)	1,00 NS
	presente	5 (33%)	10 (67%)	15 (100%)	
<i>Streptococcus</i> <i>β</i>-hemolítico	ausente	1 (20%)	4 (80%)	5 (100%)	0,640NS
	presente	9 (36%)	16 (64%)	25 (100%)	

NS: não significante.

Dos microorganismos presentes na saliva, o único que apresentou diferença estatisticamente significativa foi *Candida sp.*. Quando aplicamos a prova exata de Fisher, verificamos que a diferença, entre os pacientes que apresentavam ou não crescimento gengival, foi significativa ($p \leq 0,05$).

Na tabela 5.16. estão agrupados os números de pacientes e a porcentagem que apresentavam a *Candida sp.* nos dois grupos comparados. Em 81% dos pacientes que apresentavam crescimento gengival, o microorganismo não estava presente. Em 67% dos pacientes que não apresentavam crescimento gengival, o microorganismo estava presente. Este resultado é representado, graficamente, na figura 5.2.

Tabela 5.16. Distribuição dos pacientes segundo as categorias de presença ou ausência do microorganismo *Candida* sp., na saliva e crescimento gengival. Prova exata de Fisher (2 categorias).

Na saliva	Crescimento gengival		Total
	Não	Sim	
Ausente	4 (19%)	17 (81%)	21 (100%)
Presente	6 (67%)	3 (33%)	9 (100%)
Total	10 (33%)	20 (67%)	30 (100%)

Teste exato de Fisher - p: 0,030.

Figura 5.2. Porcentagens de pacientes segundo presença ou ausência de *Candida* sp. na saliva, por grupo com e sem crescimento gengival.

6. DISCUSSÃO

O primeiro questionamento que surge quando estudamos o efeito da CsA nos tecidos gengivais é a terminologia adotada pelos autores. O termo hiperplasia é largamente empregado. Alguns autores (Rateitschak-Plüss, *et al.*, 1983; Wysocki *et al.*, 1983; Tyldesley & Rotter, 1984), descrevem o crescimento gengival como um aumento nos elementos colagênicos da matriz do tecido conjuntivo, enquanto outros (Pisanty *et al.*, 1990), descrevem este crescimento como acúmulo de substância extracelular ou substância fundamental amorfa. Entretanto, parece existir um consenso entre os investigadores que o crescimento gengival não é uma hiperplasia verdadeira, apesar de existir um aumento absoluto no volume total de tecido gengival (Williamson *et al.*, 1994).

É possível que a CsA reduza a proliferação de fibroblastos, mas ao mesmo tempo não afete a produção de colágeno e matriz extracelular, ou até mesmo, a produção de proteínas. Estas observações seriam compatíveis com estudos histológicos, nos quais o crescimento gengival, associado à CsA, não se deve a uma hiperplasia verdadeira, mas ao aumento da matriz extracelular e/ou do colágeno. Assim sendo, frente aos estudos histológicos dos

tecidos gengivais de pacientes que utilizam a CsA como droga imunossupressora, achamos mais apropriada a terminologia adotada por Mariani *et al.* (1993) e Hallmon & Rossmann (1999) que utilizam o termo crescimento gengival para definir o aumento gengival nestes casos.

A correlação entre a presença de crescimento gengival e idade dos pacientes, ainda não é muito clara na literatura. Alguns autores sugerem que existe maior prevalência entre as crianças e adolescentes (Wysocki *et al.*, 1983; Tyldesley & Rotter, 1984; Daley *et al.*, 1986; Thomason *et al.*, 1995). Este fato estaria relacionado ao aumento na produção de colágeno e/ou collagenase de uma certa subpopulação de fibroblastos (Seymour *et al.*, 1996), os quais seriam estimulados pela variação hormonal (Sooriyamoorthy *et al.*, 1990).

Somacarrera *et al.* (1994a), afirmam que não existir correlação entre a idade e a presença de crescimento gengival. Em nosso estudo, o pequeno número de pacientes considerados jovens (2-6%) inviabilizou uma análise estatística que associasse a idade com a presença de crescimento gengival, mas cabe salientar que o crescimento gengival, nestes pacientes, era, clinicamente, exuberante.

A prevalência de crescimento gengival em pacientes submetidos a terapia com CsA varia de estudo para estudo: 25% (Tyldesley & Rotter, 1984; McGaw *et al.*, 1987; Baena *et al.*, 1990; Thomason *et al.*, 1995), 40% (Somacarrera *et al.*, 1994b; Cebeci *et al.*, 1996), 50% (Imbronito *et al.*, 1996; Kantarci *et al.*, 1999), 60% (Somacarrera *et al.*, 1994b) e 70% (Daley *et al.*, 1986). Esta variação pode estar relacionada com a dosagem da droga, sua

concentração no plasma, duração da terapia com a droga (Seymour & Jacobs, 1992) e interações medicamentosas presentes em determinados protocolos usados para pacientes transplantados. Outro fator é a metodologia empregada, pois a determinação da presença ou ausência e/ou o grau de crescimento gengival é muito subjetivo. Foi possível determinar crescimento gengival em 67% dos pacientes que participaram deste trabalho. Esta alta prevalência está de acordo com os resultados de Somacarrera *et al.* (1994b)

Em nosso estudo, não realizamos uma classificação segundo um índice específico de crescimento gengival (Angelopoulos & Goaz , 1972; Schincaglia *et al.*, 1994). Apenas registramos o crescimento como presente ou ausente, pois nosso objetivo foi verificar o motivo pelo qual alguns pacientes manifestam a reação ao medicamento nos tecidos periodontais e, outros não, independente do grau de manifestação. Além disso, ao usarmos uma classificação, esta criaria subgrupos de pacientes com número reduzido em cada um deles, o que, talvez, impossibilitasse uma adequada análise estatística.

Daqueles pacientes que apresentavam crescimento gengival, este se localizava na região anterior em 70% dos casos. Somacarrera *et al.* (1994b), também avaliaram pacientes transplantados cardíacos e constataram que a maior prevalência de crescimento gengival estava localizado na região anterior. Não existe uma explicação para este fato, os autores concordam que, como a área anterior é a mais exposta a traumatismos e desidratação da mucosa, isto poderia justificar a predominância do crescimento gengival nesta região.

Segundo Thomason *et al.* (1993), não podemos correlacionar a maior prevalência de crescimento gengival na região anterior com a presença de placa bacteriana, pois é nessa área que, geralmente, os pacientes têm maior facilidade de higiene bucal (Cumming & Loe, 1973). Esta facilidade na higiene é relativa, pois sabemos que a região interproximal é a mais negligenciada pelos pacientes. Os autores descrevem o início da alteração gengival, devido ao uso da CsA, nas regiões interproximais dos dentes anteriores. As regiões interproximais, segundo Pustiglioni & Romito (1999), são áreas mais afetadas pela doença periodontal do que as áreas livres.

O crescimento gengival manifesta-se, em média, dentro de três meses após o início da administração da CsA (Seymour *et al.*, 1987), podendo ser diagnosticado, clinicamente, no intervalo de um (Rateitschak-Plüss *et al.*, 1983) até vários meses (Adams & Davies, 1984; Rostock *et al.*, 1986). O volume do tecido gengival parece alcançar um patamar por volta de 12 meses (Daley *et al.*, 1986).

Neste trabalho não foi possível determinar qualquer relação entre o tempo de transplante e a presença de crescimento gengival. Se observarmos os dados dos pacientes, individualmente, dos 3 pacientes que tinham apenas 1 ano de transplante, 2 apresentaram crescimento gengival e 1 não. Aos 3 anos de transplante, a proporção foi exatamente a inversa. Assim, podemos afirmar que não houve um padrão de ocorrência que pudesse ser relacionado ao tempo de pós transplante.

Quando avaliamos a relação entre a dose diária de CsA e o aparecimento de crescimento gengival, nossos resultados mostraram não haver diferença entre os dois grupos de pacientes estudados. Existe uma discordância relacionada ao binômio dosagem de CsA e aparecimento de crescimento gengival (Desai & Silver, 1998). Alguns estudos mostraram que o crescimento gengival está relacionado com a dose de CsA (Adams & Davies, 1986; Rostock *et al.*, 1986; Somacarrera *et al.*, 1994a). McGaw *et al.* (1987), Seymour *et al.* (1987) concluíram que existe uma relação direta entre a concentração da droga no plasma e na saliva, com a severidade do crescimento gengival. Por outro lado, Daley *et al.* (1986), e Seymour & Smith (1991) afirmaram não existir esta relação.

Os resultados de vários estudos sobre a relação entre a presença de placa bacteriana e as mudanças inflamatórias, levando à ocorrência de crescimento gengival, são conflitantes. Tyldesley & Rotter (1984), McGaw *et al.* (1987), Thomason *et al.* (1993), sugeriram que o crescimento gengival aumenta devido a um controle de placa bacteriana insatisfatório. Estudos sugerem que a presença de placa bacteriana exacerba a expressão do crescimento gengival (Hallmon & Rossmann, 1999). McGaw *et al.* (1987) sugerem a placa bacteriana atuaria como um reservatório de CsA, que seria lentamente liberada, mantendo seus efeitos deletérios sobre o tecido gengival.

Os dados do estudo longitudinal de Seymour & Smith (1991) mostraram que, mesmo com um ótimo controle de placa bacteriana, não é possível prevenir o aparecimento de crescimento gengival. Estes mesmos

autores, relataram que alguns pacientes com boa higiene bucal apresentaram crescimento gengival, enquanto que outros que não tinham boa higiene não responderam da mesma forma, o que poderia sugerir uma variação na resposta individual dos pacientes. Cebeci *et al.* (1996) também demonstraram não haver uma correlação entre crescimento gengival e índice de placa bacteriana.

Os nossos resultados estão de acordo com aqueles que não mostraram haver relação entre a presença de placa bacteriana e o desenvolvimento de crescimento gengival. Não houve diferença entre os índices de placa bacteriana e o índice gengival nos pacientes portadores ou não de crescimento gengival. King *et al.* (1993) afirmam que o índice de placa bacteriana não é a ferramenta ideal para analisar a correlação da placa com a presença de crescimento gengival. Este índice não possui sensibilidade suficiente, pois não só a quantidade mas, também, a qualidade desta placa podem estar relacionadas com a patogênese do crescimento gengival induzido pela CsA. Este dado reforça a necessidade de conhecermos os microorganismos presentes nesses pacientes, ressaltando a importância da avaliação microbiológica, a qual foi realizada neste trabalho.

Quando comparamos as regiões anteriores e posteriores dos pacientes que apresentaram crescimento gengival, a análise estatística mostrou haver diferença significativa entre os índices de placa bacteriana, índice gengival e nível clínico de inserção. Este fato está mais relacionado a diferença no número de indivíduos em cada grupo. Essa diferença estatística não representa um grande achado pois, mesmo em pacientes não transplantados,

as regiões posteriores são aquelas que apresentam, normalmente, maior valor para esses índices (Lang *et al.*, 1973).

É senso comum entre os pesquisadores o fato da CsA induzir crescimento gengival. Entretanto, trabalhos recentes têm concentrado esforços na identificação dos possíveis fatores de risco que possam predispor ao problema, com muitos questionamentos ainda não esclarecidos (Kantarci *et al.*, 1999). Em função disso, nos preocupamos em verificar se havia alguma relação entre a presença ou ausência de crescimento gengival e uma possível microbiota periodontopatogênica presente nos pacientes que fazem uso de CsA.

Apenas Fischer *et al.* (1996) preocuparam-se em analisar, em cães, o efeito da droga na microbiota. Nosso trabalho é o primeiro a analisar, qualitativamente, a microbiota de pacientes que fazem o uso de CsA.

Os resultados da análise microbiana do material coletado, do sulco ou bolsa gengival dos nossos pacientes, mostraram a presença de *A. actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas* sp., *Prevotella* sp., *Campylobacter* sp., *Fusobacterium* sp., *Peptostreptococcus micros*, *Streptococcus beta-hemolítico* e *Candida* sp. Sabe-se que estes microorganismos podem ser agentes etiológicos nas doenças periodontais destrutivas (Haffajee & Socransky, 1994).

Quando correlacionamos a presença destes microorganismos com a presença de crescimento gengival, verificamos que apenas a presença de *Peptostreptococcus micros* mostrou estar estatisticamente relacionada com a

ocorrência do crescimento gengival. Ou seja, estava presente apenas nos sulcos/bolsas dos pacientes portadores de crescimento gengival.

P. micros é um coco gram-positivo, anaeróbio, assacarolítico. Está, freqüentemente, associado a lesões periodontais e endodônticas, incluindo aquelas refratárias ao tratamento (Listgarten, 1994; Turng *et al.*, 1996). Este microorganismo é detectado, mais freqüentemente, em sítios periodontalmente doentes do que em sítios com gengivite ou saudáveis (Rams *et al.*, 1992; Haffajee & Socransky, 1994). Por outro lado, van Dalen *et al.* (1998) não acharam correlação entre a prevalência de *P. micros* e sítios com perda clínica de inserção. Mais recentemente, Kremer *et al.* (2000) afirmaram que este microorganismo faz parte da microbiota bucal endógena. Entretanto, sua alta prevalência em pacientes fumantes, indica que o *P. micros* pode se comportar como um patógeno oportunista na doença periodontal destrutiva. Como este último achado diz respeito a pacientes fumantes, ele não contribui para explicar os nossos resultados, pois pacientes transplantados cardíacos devem ser “não fumantes”.

Segundo Tam *et al.* (1987) entre as possíveis ações patogênicas do *P. micros* na doença periodontal, estão a atividade enzimática proteolítica e a inibição do crescimento de células fibroblásticas e epiteliais humanas. Estas duas propriedades contradizem os nossos achados. Se o microorganismo estivesse relacionado à ausência de crescimento gengival, poderíamos inferir uma possível associação, que somada aos demais fatores locais, poderia explicar o efeito colateral sobre os tecidos periodontais associados ao uso da

CsA. A presença de *P. micros* nos nossos pacientes pode ter sido meramente casual e não causal (Slots, 1999), ou seja, este microorganismo pode não estar relacionado à presença de crescimento gengival, mas associado à doença periodontal inflamatória, comumente encontrada nos pacientes deste estudo.

Quando analisamos a presença de microorganismo coletados na saliva de nossos pacientes, verificamos que, com exceções para *Campylobacter* sp. e *P. micros*, são os mesmos detectados no sulco gengival. Ao compararmos a presença de microorganismos entre os pacientes com e sem crescimento gengival, verificamos que apenas a *Candida* sp., na amostra de saliva, mostrou diferença estatisticamente significativa. Estava fortemente associada aos pacientes sem crescimento gengival.

Este tipo de microorganismo, quando identificado na microbiota bucal, mostra-se em pequeno número e é considerado como parte de uma microbiota transitória. Entretanto, em indivíduos imunocomprometidos a *Candida* sp. pode ocorrer em grande número (Dahlén & Wikström, 1995). Em 30% dos nossos pacientes, o microorganismo foi detectado, tanto nas amostras coletadas do sulco como da saliva. A literatura mostra que a ocorrência de *Candida* sp. é, aproximadamente, 10% (Dahlén & Wikström, 1995) e esta não está relacionada ao sexo e idade dos pacientes (Slots *et al.*, 1990). Se compararmos a ocorrência obtida neste trabalho com a literatura acima, esta diferença poderia ser explicada pelo tratamento da amostra, pois nos referimos a pacientes e aqueles autores a sítios analisados. Se os dois trabalhos usassem os mesmos parâmetros, talvez, alcançassem resultados semelhantes.

Não foi possível encontrar na literatura consultada qualquer explicação para o fato da *Candida* sp., na amostra de saliva, estar mais presente nos pacientes sem crescimento gengival. Era de se esperar que, devido ao aumento gengival, este criaria um ambiente mais propício para o desenvolvimento deste microorganismo. Segundo McGaw *et al.* (1987), a placa bacteriana serviria como reservatório para a CsA, e desta forma, poderia atuar diminuindo a resistência do organismo a infecção por *C. albicans* (Vecchiarelli *et al.*, 1989).

Segundo Little & Rhodus (1992), todos os pacientes candidatos a receberem um transplante cardíaco, devem extrair todos os dentes com doença periodontal avançada ou que apresentam impossibilidade de tratamento. Esta situação não foi encontrada em nosso estudo. Vários pacientes eram portadores de doença periodontal, com evidente presença de pequenos abscessos gengivais nas áreas mais comprometidas, sem que uma orientação a respeito de cuidados periodontais, segundo eles, tenha sido dada.

As recomendações da American Academy of Periodontology (2000a) para o tratamento de pacientes que fazem o uso da CsA incluem: 1- consulta ao médico do paciente, quando necessário; 2- avaliação periodontal ou mudança da terapia com a droga; 3- consulta ao médico para modificação do regime de administração da droga quando o crescimento gengival é notado; 4- cirurgia, quando necessária, para remoção do excesso de tecido gengival.

Pelos resultados clínicos e microbiológicos deste trabalho, fica evidente que tais cuidados não foram tomados ou, após a cirurgia cardíaca, os

pacientes não foram submetidos a um tratamento periodontal ou tratamento periodontal de suporte adequados. Baseados nestes dados, pudemos supor que se as condições periodontais fossem determinantes na falha ou sucesso das cirurgias de transplante cardíaco, a mortalidade pós operatória seria muito maior. Meyer *et al.* (1999), num estudo retrospectivo em 74 pacientes transplantados cardíacos, avaliaram os efeitos de focos infecciosos dentários, na sobrevida e episódios de rejeição. Concluíram que pacientes que sofrem de sintomas severos de falência cardíaca não precisam ser submetidos a rigoroso tratamento dentário antes da cirurgia de transplante.

A condição clínica e microbiológica periodontal pode não estar, diretamente, relacionada com o sucesso da cirurgia de transplante cardíaco, mas esses pacientes podem vir a apresentar doenças cardiovasculares no futuro. Indivíduos com doença periodontal podem ter aumento significativo do risco de doença coronariana e eventos relacionados, tais como, angina pectoris e infarto do miocárdio (American Academy of Periodontology, 2000b). Periodontopatógenos podem contribuir para mudanças aterogênicas e episódios tromboembólicos nas artérias coronárias (Herzberg & Meyer, 1996).

É equivocado o pensamento que, apenas em procedimentos odontológicos invasivos, existe a possibilidade de bacteremia. Segundo Pallasch & Slots (1996), dentistas são freqüentemente acusados de causar endocardite infecciosa, abscessos cerebrais e infecções de próteses ortopédicas, quando tais infecções ocorrem dias ou meses após terapia dentária. Estas podem ser facilmente evitadas com o correto uso profilático de

antibióticos (Dajani *et al.*, 1997). Quando foi avaliado o risco de bacteremia, causada por procedimentos rotineiros realizados pelos pacientes (por exemplo: controle mecânico da placa bacteriana e até mastigação), verificou-se a presença de bacteremia transitória. Esta representa um risco cumulativo muito maior do que aquele ocorrido durante procedimentos odontológicos (Durack, 1995). A presença de bacteremias e endocardite em pacientes transplantados cardíacos foi um dos achados no trabalho de Uip *et al.* (1996a). O risco de morte por endocardite infecciosa parece alto após o transplante cardíaco (Uip *et al.*, 1996c).

A presença de *Candida* sp. nesses pacientes deve ser mais investigada. Este microorganismo pode proliferar e competir com os patógenos periodontais em bolsas profundas, podendo causar maior perda clínica de inserção (Dahlén & Wikström, 1995). Além disso, segundo Uip *et al.* (1996b), que avaliaram, de 3 a 90 meses, a presença de infecções causadas por fungos em 100 pacientes transplantados cardíacos, concluíram que este tipo de infecção foi responsável pelo aumento da mortalidade.

Assim, acreditamos que seria apropriado submeter estes pacientes a cuidados pré-cirúrgicos sempre que as condições emergenciais dos mesmos assim o permitir. No entanto, uma avaliação, tratamento e controle da condição periodontal destes pacientes se faz necessária.

O mecanismo que regula o aparecimento de crescimento gengival em pacientes submetidos à terapia com CsA é multifatorial e, apesar dos numerosos estudos publicados, ainda necessita ser esclarecido (Hallmon &

Rossmann, 1999). Este trabalho é o primeiro a avaliar a possível alteração da microbiota periodontal destes pacientes. Seria interessante avaliar a presença de *P. micros* em pacientes que fazem uso de outras drogas associadas a crescimento gengival. Isto poderia esclarecer se a associação está ou não relacionada, apenas, ao uso da CsA.

Este trabalho é o primeiro de uma linha de pesquisa desenvolvida na Disciplina de Periodontia. Um estudo* subsequente está avaliando a microbiota de pacientes transplantados, antes e depois do transplante, afim de se verificar a ocorrência de mudanças nos tecidos periodontais, em decorrência do uso da CsA. Além dos estudos clínicos, estudo histológico** está sendo desenvolvido para ajudar a esclarecer o mecanismo de ação da CsA nos tecidos gengivais.

Não só a presença de crescimento gengival nestes pacientes é importante, mais do que isso, a condição clínica periodontal deve ser, realmente, reavaliada, pois esta é, sem dúvida, um fator de risco para a possível causa de problemas sistêmicos.

---

* Saraiva *et al.* Depart. de Estomatologia - Disciplina de Periodontia F.O.U.S.P./S.P. 2000. (no prelo)

** Gnoato *et al.* Depart. de Estomatologia - Disciplina de Periodontia F.O.U.S.P./S.P. 2000. (no prelo)

7. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos, frente a metodologia empregada neste trabalho, fundamentam as seguintes conclusões:

- 7.1. Não existiu associação entre os parâmetros clínicos: tempo de transplante, dose de ciclosporina, índice gengival, índice de placa bacteriana, profundidade clínica de sondagem e nível clínico de inserção, com a presença ou ausência de crescimento gengival;
- 7.2. O exame microbiológico das amostras coletadas do sulco/bolsa gengival mostrou a presença de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (23%), *Porphyromonas* sp. (36%), *Prevotella* sp. (93%), *Campylobacter* sp. (30%), *Fusobacterium* sp. (66%), *Peptostreptococcus micros* (66%) e *Streptococcus* β -hemolítico (57%) e *Candida* sp. (30%).
- 7.3. O exame microbiológico das amostras coletadas da saliva mostrou a presença de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (13%),

Porphyromonas sp. (13%), *Prevotella* sp. (93%), *Fusobacterium* sp. (50%), *Streptococcus* β -hemolítico (83%) e *Candida* sp. (30%).

- 7.4.** Existiu uma forte associação entre a presença do microorganismo *Peptostreptococcus micros* no sulco gengival e a presença de crescimento gengival;
- 7.5.** Foi possível identificar a presença de *Candida* sp. em 30% dos pacientes, no exame de saliva estimulada. No entanto, sua presença foi associada à ausência de crescimento gengival.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

1. ADAMS, D.; DAVIES, G. Gingival hyperplasia associated with cyclosporin. **Br Dent J**, v. 157, p. 89-90, Aug. 1984.
2. AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. Parameter on periodontitis associated with systemic conditions. **J Periodontol**, v. 71, n. 5, p.876-879, May 2000a. Suplemento.
3. AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. Parameter on periodontitis associated with systemic conditions. **J Periodontol**, v. 71, n. 5, p.880-883, May 2000b. Suplemento.
4. ANGELOPOULOS, A.P.; GOAZ, P. W. Incidence of diphenylhydantoin gingival hyperplasia. **Oral Surg**, v. 34, n. 6, p. 898-906, Dec. 1972.

---

* De acordo com NBR-6023 da Associação Brasileira de Normas Técnicas, 1989. Abreviatura de periódicos segundo "Index to Dental Literature".

5. BAENA, R.R.Y.; RIZZO, S.; PIACENTINI, C.; MIRCO, M.; BURRAI, L.
Ipertrofia gengivale da ciclosporina-A in pazienti cardiotrapiantati.
Minerva Stomatol, v. 39, n. 5, p. 361-365, mag. 1990.
6. BARTOLD, P.M. Regulation of human gingival fibroblast growth and
synthetic activity by cyclosporin-A in vitro. **J Periodontal Res**, v. 24,
n. 5, p. 314-321, May 1989.
7. BUTLER, R.T.; KALKWARF, K.L.; KALDAHL, W.B. Drug-induced
gingival hyperplasia: phenytoin, cyclosporine and nifedipine. **J Am
Dent Assoc**, v.114, n.1, p.56-60, Jan. 1987.
8. CEBECI, I.; KANTARCI, A.; FIRATLI, E.; ÇARIN, M.; TUNCER, Ö. The
effect of verapamil on the prevalence and severity of cyclosporin-
induced gingival overgrowth in renal allograft recipients. **J
Periodontol**, v. 67, n. 11, p. 1201-1205, Nov. 1996.
9. CIANCIO, S.G.; BARTZ, N.W.; LAUCIELLO, F.R. Cyclosporin-induced
gingival hyperplasia and clorhexidine: a case report. **Int J
Periodontics Restorative Dent**, v. 11, n. 3, p. 241-245, 1991.

10. CUMMING, R.B.; LÖE, H. Consistency of plaque distribution in individuals without special home care instruction. **J Periodontal Res**, v. 8, n. 2, p. 94-100, 1973.
11. DAHLÉN, G.; WIKSTRÖM, M. Occurrence of enteric rods, staphylococci and *Candida* in subgingival samples. **Oral Microbiol Immunol**, v.10, n. 1, p. 42-46, Feb. 1995.
12. DAJANI, A.S.; TAUBERT, K.A.; WILSON, W.; BOLGER, A.F.; BAYER, A.; FERRIERI, P.; GEWITZ, M.H.; SHULMAN, S.T.; NOURI, S.; NEWBURGER, J.W.; HUTTO, C.; PALLASCH, T.J.; GAGE, T.W.; LEVISON, M.E.; PETER, G.; ZUCCARO Jr, G. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. **J Am Med Assoc**, v. 277, n. 22, p. 1794-1801, June 1997.
13. DALEY, T.D.; WYSOCKI, G.P.; DAY, C. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.62, n.4, p.417-421, Oct. 1986.
14. DALY, C.G. Resolution of cyclosporin A (CsA) – induced gingival enlargement following reduction in CsA dosage. **J Clin Periodontol**, v. 19, n. 2, p. 143-145, Feb. 1992.

- 15.DARBAR U.R.; HOPPER, C.; SPEIGHT P.M.; NEWMAN, H.N.
Combined treatment approach to gingival overgrowth due to drug therapy. **J Clin Periodontol**, v. 23, n. 10, p. 941-944, Oct. 1996.
- 16.DESAI, P.; SILVER, J.G. Drug-induced gingival enlargements. **J Can Dent Assoc**, v. 64, n. 4, p. 263-268, Apr. 1998.
- 17.DURACK, D.T. Prevention of infective endocarditis. **N Engl J Med**, v. 332, n. 1, p. 38-44, Jan. 1995.
- 18.FISCHER, R.G.; KLINGE, B. Clinical and histological evaluation of ligature-induced periodontal breakdown in domestic ferrets immunosuppressed by Cyclosporin A. **J Clin Periodontol**, v.21, n.4, p.240-249, Apr. 1994.
- 19.FISCHER, R.G.; EDWARDSSON, S.; KLINGE, B.; ATTSTRÖM, R. The effect of cyclosporin-A on the oral microflora at gingival sulcus of the ferret. **J Clin Periodontol**, v. 23, n. 9, p. 853-860, Sept. 1996.
- 20.FRISKOPP, J.; ENGSTRÖM, P.E.; SUNDQVIST, K.G. Characterization of mononuclear cells in cyclosporin A induced gingival enlargement. **Scand J Dent Res**, v. 94, n. 5, p. 443-447, Oct. 1986.

- 21.FU, E.; NIEH, S.; WIKESJÖ, U.M.E. The effect of plaque retention on cyclosporine-induced gingival overgrowth in rats. **J Periodontol**, v. 68, n. 1, p. 92-98, Jan. 1997.
- 22.FU, E.; NIEH, S.; CHANG, H.L.; WANG, S.L. Cyclosporin A-induced gingival overgrowth in rats: macroscopic and microscopic observations. **Int J Periodontics Restorative Dent**, v. 16, n. 3, p. 278-291, June 1996.
- 23.FU, E.; NIEH, S.; CHANG, H.L.; WANG, S.L. Dose-dependent gingival overgrowth induced by cyclosporin in rats. **J Periodontol**, v. 66, n. 7, p. 594-598, July 1995.
- 24.FU, E.; HSIEH, Y.; NIEH, S.; WIKESJÖ, U.M.E.; LIU, D. Effects of cyclosporin A on alveolar bone: an experimental study in the rat. **J Periodontol**, v. 70, n. 2, p. 189-194, Feb. 1999.
- 25.FU, E.; NIEH, S.; WIKESJÖ, U.M.E.; FU-GONG, L.; SHEN, E. Gingival overgrowth and dental alveolar alterations: possible mechanisms of cyclosporin-induced tooth migration. An experimental study in rat. **J Periodontol**, v. 68, n. 12, p. 1231-1236, Dec. 1997.

26. HAFFAJEE, A.D.; SOCRANSKY, S.S. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. **Periodontol 2000**, v. 5, p. 78-111, June 1994.
27. HALLMON, W.W.; ROSSMANN, J.A. The role of drugs in the pathogenesis of gingival overgrowth. **Periodontol 2000**, v. 21, p. 176-196, Oct. 1999.
28. HARTROTH, B.; SEYFAHRT, I.; CONRADS, G. Sampling of periodontal pathogens by paper points: evaluation of basic parameters. **Oral Microbiol Immunol**, v.14, n.5, p. 326-330, Oct. 1999.
29. HERZBERG, M.C.; MEYER, M.W. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. **J Periodontol**, v.67, n. 10, p. 1138-1142, Oct. 1996.
30. IMBRONITO, A. V.; ROSSA, M.L.; LIMA, L.; TODESCAN, J.H.; ALMEIDA, D.R. Prevalence of gingival overgrowth among cyclosporin treated heart transplant patients. **J Dent Res**, v. 75, n. 5, p. 1117, May 1996.
31. JAMES, J.A.; IRWIN, C.R.; LINDEN, G.J. The effects of culture environment on the response of human gingival fibroblasts to cyclosporin A. **J Periodontol**, v. 66, n. 5, p. 339-344, May 1995.

32. KANTARCI, A.; CEBECI, I.; TUNCER, O.; CARIN, M.; FIRATLI, E.
Clinical effects of periodontal therapy on the severity of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. **J Periodontol**, v. 70, n. 6, p. 587-593, June 1999.
33. KHOCHT, A.; SCHNEIDER, L.C. Periodontal management of gingival overgrowth in the heart transplant patient: a case report. **J Periodontol**, v.68, n.11, p. 1140-1146, Nov. 1997.
34. KING, G.N.; FULLINFAW, R.; HIGGINS, T.J.; WALKER, R.G.; FRANCIS, D.M.A.; WIESENFELD, D. Gingival hyperplasia in renal allograft receiving cyclosporin-A and calcium antagonists. **J Clin Periodontol**, v. 20, n. 4, p. 286-293, Apr. 1993.
35. KREMER, B.H.; LOOS, B.G.; van der VELDEN, U.; van WINKELHOFF, A.J.; CRAANDIJK, J.; BULTHUIS, H.M.; HUTTER, J.; VAROUFAKI, A.S.; van STEENBERGEN, T.J. *Peptostreptococcus micros* smooth and rough genotypes in periodontitis and gingivitis. **J Periodontol**, v. 71, n.2, p. 209-218, Feb. 2000.
36. LANG, N.P.; CUMMING, B.R.; LÖE, H. Toothbrushing frequency as it relates to plaque development and gingivitis health. **J Periodontol**, v. 44, n. 7, p. 396-405, July 1973.

37. LISTGARTEN, M.A. The structure of dental plaque. **Periodontol** **2000**, v. 5, p. 52-65, June 1994.
38. LITTLE, J.W.; RHODUS, N.L. Dental management of heart transplant patient. **Gen Dent**, v.40, n. 2, p. 126-131, Apr. 1992.
39. LÖE, H.; SILNESS, J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. **Acta Odontol Scand**, vol. 21, p.533-551 , 1963.
40. McGAW, W.T.; PORTER, H. Cyclosporin-induced gingival overgrowth: an ultrastructural stereologic study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 65, n. 2, p. 186-190, Feb. 1988.
41. 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.
42. MARIANI, G.; CALASTRINI, C.; CARINCI, F.; MARRZOLA, R.; CALURA, Ultrastructural features of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. **J Periodontol**, v. 64, n. 11, p. 1092-1097, Nov. 1993.

43. MATTSON, J.S.; BLANKENAU, R.; KEENE, J.J. Use of an argon laser to treat drug-induced gingival overgrowth. **J Am Dent Assoc**, v. 129, n.1, p. 78-83, Jan. 1998.
44. MEALEY, B.L. Periodontal Implications: medically compromised patients. **Ann Periodontol**, v. 1, n. 1, p. 256-321, Nov. 1996.
45. MEYER, U.; WEINGART, D.; DENG, M.C.; SCHELD, H.H.; JOOS, U. Heart transplants – assessment of dental procedures. **Clin Oral Investig**, v.99, n. 2, p. 79-83, June 1999.
46. MÖLLER, A. J. R. Microbiological examination of root canals and periapical tissues of human teeth. Methodological studies. **Odontol Tidskr**, v.74, n. 5, p.1-380, Dec. 1966. Suplemento.
47. 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.
48. MORISAKI, I.; AKIYAMA, Y.M.; MIYAWAKI, Y.N.; MORI, Y. 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.

49. NEWELL, J.; IRWIN, C.R. Comparative effects of cyclosporin on glycosaminoglicans synthesis by gingival fibroblasts. **J Periodontol**, v. 68, n. 5, p. 443-447, May 1997.
50. NIEH, S.; FU, E.; CHANG, H.L.; WANG, S.L.; WIKESJÖ, U.M.E. Histopathologic alterations of periodontium in cyclosporin-treated rats. **J Clin Periodontol**, v. 23, n. 8, p. 730-736, Aug. 1996.
51. NISHIKAWA, S.; NAGATA, T.; MORISAKI, I.; OKA, T.; ISHIDA, H. Pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. A review of studies in the rat model. **J Periodontol**, v. 67, n. 5, p. 463-471, May 1996.
52. OETTINGER-BARAK, O.; MACHTEI, E.E.; PELED, M.; BARAK, S.; L-NAAJ, I.; LAUFER, D. Cyclosporin A – induced gingival hyperplasia pemphigus vulgaris: literature review and report of a case. **J Periodontol**, v.71, n. 4, p. 650-656, Apr. 2000.
53. O'VALLE, F.; MESA, F.L.; GOMEZ-MORALES, M.; AGUILAR, D.; CARACUEL, M.D.; MEDINA-CANO, M.T.; ANDUJAR, M.; LOPEZ-HIDALGO, J.; GARCIA del MORAL, R. Immunohistochemical study of 30 cases of cyclosporin A-induced gingival overgrowth. **J Periodontol**, v. 65, n. 7, p. 724-730, July 1994.

54. PALLASCH, T.J.; SLOTS, J. Antibiotic prophylaxis and medically compromised patient. **Periodontol 2000**, v.10, p. 107-138, Feb. 1996.
55. PERNU, H.E.; PERNU, H.L.M.; HUTTUNEN, K.R.H.; NIEMINEN, P.A.; KNUUTTILA, M.L.E. Gingival overgrowth among renal transplant recipients related to immunosuppressive medication and possible local background factors. **J Periodontol**, v. 63, n. 6, p. 548-553, June 1992.
56. PILATTI, G.L.; SAMPAIO, J.E.C. The influence of chlorhexidine on the severity of cyclosporin A-induced gingival overgrowth. **J Periodontol**, v. 68, n.9, p. 900-904, Sept. 1997.
57. PISANTY, S.; RAHAMIN, E.; BEM-ERZA, D.; SHOSHAN, S. Prolonged systemic administration of cyclosporin A affects gingival epithelium. **J Periodontol**, v. 61, n. 2, p. 138-141, Feb. 1990.
58. PUSTIGLIONI, F.E.; ROMITO, G.A.R. A influência das concavidades radiculares nas perdas clínicas de inserção, detectadas no exame clínico periodontal inicial. **Rev Odontol Univ São Paulo**, v. 13, n. 4, p. 375-381, out./dez. 1999.

59. RAMS, T.E.; LISTGARTEN, M.A.; SLOTS, J. Utility of 5 major periodontal pathogens and selected clinical parameters to predict periodontal breakdown in patients on maintenance care. **J Clin Periodontol**, v.23, n. 4, p. 346-354, Apr. 1996.
60. RAMS, T.E.; FEIK, D.; LISTGARTEN, M.A.; SLOTS, J. *Peptostreptococcus micros* in human periodontitis. **Oral Microbiol Immunol**, v.7, n.1, p. 1-6, Feb. 1992.
61. RATEITSCHAK-PLÜSS, E.M.; HEFTI, A.; LÖRTSCHER, R.; THIEL, G. Initial observation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. **J Clin Periodontol**, v.10, n.3, p.237-246, Mar. 1983.
62. 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.
63. SCHINCAGLIA, G.P.; FORNITI, F.; CAVALLINI, R.; PIVA, R.; CALURA, G.; DEL SENNO, L. Cyclosporin-A increases type I procollagen production and mRNA level in human gingival fibroblasts in vitro. **J Oral Pathol Med**, v. 21, n. 4, p. 181-185, Apr. 1992.

64. SCHINCAGLIA, G.P.; TROMBELLI, L.; ZANGARI, F.; SCABBIA, A.; GRISELLI, A.; CALURA, G. Aumento di volume gengivale nei pazienti in trattamento con cyclosporina-A . **Minerva Stomatol**, v.43, n.9, p.429-434, set. 1994.
65. SEIBEL, W.; YAHIA, N.A.; MCCLEARY, L.B.; LESKO, L.J.; HASSELL, T.M. Cyclosporin-induced gingival overgrowth in beagle dogs. **J Oral Pathol Med**, v. 18, n. 4, p. 240-245, Apr. 1989.
66. SEYMOUR, R.A.; HEASMAN, P.A. Drugs and the periodontium. **J Clin Periodontol**, v.15, n.1, p.1-15, Jan. 1988.
67. SEYMOUR, R.A.; JACOBS, D.J. Cyclosporin and the gingival tissues. **J Clin Periodontol**, v. 19, n. 1, p. 1-11, Jan. 1992.
68. SEYMOUR, R.A.; SMITH, D.G. The effect of a plaque control programme on the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival changes. **J Clin Periodontol**, v.18, n.2, p.107-110, Feb. 1991.
69. SEYMOUR, R.A.; SMITH, D.G.; ROGERS S.R. The comparative effects of azathioprine and cyclosporin on some gingival health parameters of renal transplant patients. A longitudinal study. **J Clin Periodontol**, v. 14, n. 10, p. 610-613, Nov. 1987.

70. SEYMOUR, R.A.; THOMASON, J.M.; ELLIS, J.S. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. **J Clin Periodontol**, v.23, n. 3, p. 165-175, Mar. 1996.
71. SIEGEL, S. **Estatística não-paramétrica**. São Paulo: Makron Books do Brasil, 1975. 350p.
72. SILNESS, J; LÖE, H. Periodontal disease in pregnancy. II Correlation between oral hygiene and periodontal condition. **Acta Odontol Scand**, v.22, n.1, p.121-125, 1964.
73. SLOTS, J. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease: introduction. **Periodontol 2000**, v. 20, p. 7-13, June 1999.
74. SLOTS, J. Rapid identification of important microorganisms by cultivation. **Oral Microbiol Immunol**, v. 1, n.1, p. 49-55, Nov. 1986.
75. SLOTS J. Selective medium for isolation of *Acitnobacillus actinomycetemcomians*. **J Clin Microbiol**, v. 15, n. 4, p. 606-609, Apr. 1982.
76. SLOTS, J.; FEIK, D.; RAMS, T.E. Age and Sex relationships of superinfecting microorganisms in periodontitis patients. **Oral Microbiol Immunol**, v.5, n. 6, p. 305-308, Dec. 1990.

- 77.SOMACARRERA, M.L.; HERNÁNDEZ, G.; ACERO, J.; MOSKOW, B.S.
Factors related to the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth in transplant patients. A longitudinal study. **J Periodontol**, v. 65, n. 7, p. 671-675, July 1994a.
- 78.SOMACARRERA, M.L.; HERNÁNDEZ, G.; ACERO, J.; MOSKOW, B.S.
Localization of gingival overgrowth in heart transplant patients undergoing cyclosporine therapy. **J Periodontol**, v. 65, n. 7, p. 666-670, July 1994b.
- 79.SOORIYAMOORTHY, M.; GOWER, D.B.; ELEY, B.M. Androgen metabolism in gingival hyperplasia induced by nifedipine and cyclosporin. **J Periodontal Res**, v. 25, n. 1, p. 25-30, Jan. 1990.
- 80.SPIEGEL, R.M. **Estatística**. 3.ed. São Paulo: Makron Books do Brasil, 1993. Cap. 11. p.283-301.
- 81.SUGANO, N.; ITO, K.; MURAI, S. Cyclosporine-A inhibits collagenase gene expression via AP-1 and JNK suppression in human gingival fibroblasts. **J Periodontal Res**, v. 33, n. 8, p. 448-452, Nov. 1998.

82. TAM, Y.C.; NOBLE, P.B.; CHAN, E.C.S. Effects of extracellular products of a presumed gingival pathogen, the *Peptostreptococcus* 84h14s, on cultured human fibroblasts and HeLa cells. **Arch Oral Biol**, v. 32, n.4, p. 303-305, 1987.
83. THOMASON, J.M.; SEYMOUR, R.A; RICE, N. The prevalence and severity of cyclosporin and nifedipine-induced gingival overgrowth. **J Clin Periodontol**, v. 20, n. 1, p. 37-40, Jan. 1993.
84. THOMASON, J.M.; SEYMOUR, R.A; ELLIS, J.S.; KELLY, P.J.; PARRY, G.; DARK, J.; IDLE, J.R. Iatrogenic gingival overgrowth in cardiac transplantation. **J Periodontol**, v.66, n.8, p.742-746, Aug. 1995.
85. TURNG, B.F.; GUTHMILLER, J.M.; MINAH, G.E.; FALKLER, W.A. Development and evaluation of a selective and differential medium for the primary isolation of *Peptostreptococcus micros*. **Oral Microbiol Immunol**, v. 11, n. 5, p. 356-361, Oct. 1996.
86. TYLDESLEY, W.R.; ROTTER, E. Gingival hyperplasia induced by cyclosporin-A. **Br Dent J**, v. 157, n. 9, p.305-309, Nov. 1984.

87. UIP, D.E.; NETO, V.A.; STRAMBELLI, T.M.V.; BOCCHI, E.A.; PILEGGI, F.; JATENE, A.D.; STOLF, N.; FIORELLI, A.; BELLOTTI, G.G. Endocardite infecciosa em 100 pacientes submetidos a transplante cardíaco. **Arq Bras Cardiol**, v. 66, n. 1, p. 1-3, Jan. 1996c.
88. UIP, D.E.; NETO, V.A.; STRABELLI, T.M.V.; BOCCHI, E.A.; FIORELLI, A.; STOLF, N.; BELLOTTI, G.G.; PILEGGI, F.; JATENE, A.D. Infecções bacterianas em 100 pacientes submetidos a transplante cardíaco. **Arq Bras Cardiol**, v.66, n.3, p.135-137, Mar. 1996a.
89. UIP, D.E.; NETO, V.A.; STRABELLI, T.M.V.; BOCCHI, E.A.; FIORELLI, A.; STOLF, N.; BELLOTTI, G.G.; PILEGGI, F.; JATENE, A.D. Infecções fúngicas em 100 pacientes submetidos a transplante cardíaco. **Arq Bras Cardiol**, v.66, n.2, p.65-67, Feb. 1996b.
90. van DALEN, P.J.; van WINKELHOFF, A.J.; van STEENBERGEN, T.J. Prevalence of *Peptostreptococcus micros* in patients with adult periodontitis. **Oral Microbiol Immunol**, v. 13, n. 1, p. 62-64, Feb. 1998.
91. VECCHIARELLI, A.; CENCI, E.; MARCONI, P.; ROSSI, R.; RICCARDI, C.; BISTONI, F. Immunosuppressive effect of cyclosporin on resistance to systemic infection with *Candida albicans*. **J Med Microbiol**, v.30, n.3, p. 183-192, Nov. 1989.

92. VESCOVI, P.; SAVI, A.; MACALUSO, M.; GENNARI, P.U. Ipertrofia gengivale da ciclosporina. **Minerva Stomatol**, v.46, n.4, p.155-164, apr. 1997.
93. WILLIAMSON, M.S.; MILLER, E.K.; PLEMONS, J.; REES, T.; IACOPINO, A.M. Cyclosporin 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.
94. WYSOCKI, G.P.; GRETZINGER, H.A.; LAUPACIS, A.; ULAN, R.A.; STILLER, C.R. Fibrous hyperplasia of the gingiva: a side effect of cyclosporin A therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 55, n. 3, p. 274-278, Mar. 1983.
95. YAMASAKI, A.; ROSE, G.G.; PINERO, G.J.; MAHAN, C.J. Ultrastructure of fibroblasts in cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. **J Oral Pathol**, v. 16, n. 3, p. 129-134, Mar. 1987.

SUMMARY

ASSOCIATION BETWEEN GINGIVAL OVERGROWTH AND CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL PERIODONTAL CONDITIONS IN HEART TRANSPLANT PATIENTS UNDER CYCLOSPORIN-A THERAPY. A CROSS-SECTIONAL STUDY.

This cross-sectional study was aimed at determining the association among cyclosporin-A induced gingival overgrowth in heart transplant patients and periodontal and microbiological conditions. Thirty patients (10 female, 20 male) undergoing cyclosporin treatment were evaluated using gingival index (GI), plaque index (PI), pocket depth (PD) and clinical attachment level (CAL). Subgingival and saliva samples were collected for microbial analysis. All patients had 6 teeth at least. Exclusion criteria was no antibiotic and/or periodontal treatment could be done 3 months prior. Patients were divided in two groups: with gingival overgrowth (WGO) and no gingival overgrowth (NGO). After statistical analysis (Chi-square test, t-Student test, Exact Fisher test, $p \leq 0,05$), was concluded that there was no statistically differences between WGO and NGO groups when compared CsA dosage, time of transplant, GI, PI, PD and CAL. Microbiological exam from subgingival sample detected: *A. actinomycetemcomitans* (23%), *Porphyromonas*

sp. (36%), *Prevotella* sp. (93%), *Campylobacter* sp. (30%), *Fusobacterium* sp. (66%), *Peptostreptococcus micros* (66%), *Streptococcus* β -hemolítico (57%). It was found a positive association between *P. micros* and WGO group. From subgingival and saliva samples was possible the detection of microorganism *Candida* sp. (30%). There was a positive association between presence of *Candida* sp. in saliva and NGO group.