CAROLINE GOMES PAIXÃO

Avaliação longitudinal do crescimento gengival induzido por Ciclosporina A (CsA) e Tacrolimus, na ausência de bloqueadores de canal de cálcio, em indivíduos transplantados renais

**São Paulo
2010**

CAROLINE GOMES PAIXÃO

Avaliação longitudinal do crescimento gengival induzido por Ciclosporina A (CsA) e Tacrolimus, na ausência de bloqueadores de canal de cálcio, em indivíduos transplantados renais

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas

Área de Concentração: Periodontia

Orientador: Prof. Dr. Giuseppe Alexandre Romito

São Paulo
2010

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Paixão, Caroline Gomes

Avaliação longitudinal do crescimento gengival induzido por Ciclosporina A (CsA) e Tacrolimus, na ausência de bloqueadores de canal de cálcio, em indivíduos transplantados renais / Caroline Gomes Paixão; orientador Giuseppe Alexandre Romito. -- São Paulo, 2010.

61p. : fig., tab.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de Concentração: Periodontia. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

1. Fármacos imunossupressores - Terapia. 2. Ciclosporinas. 3. Tacrolimus.. 4. Gengiva – Crescimento. 4. Doenças periodontais I. Romito, Giuseppe Alexandre. II. Título.

Paixão CG. Avaliação longitudinal do crescimento gengival induzido por Ciclosporina A (CsA) e Tacrolimus, na ausência de bloqueadores de canal de cálcio, em indivíduos transplantados renais. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas.

Aprovado em: ____/____/____.

Banca Examinadora

Prof(a).Dr(a).____Instituição: ____
Julgamento: ____Assinatura: ____

Prof(a). Dr(a).____Instituição: ____
Julgamento: ____Assinatura: ____

Prof(a). Dr(a).____Instituição: ____
Julgamento: ____Assinatura: ____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Paulo César da Paixão** e **Mariângela Gomes da Paixão**, pelo apoio constante ao longo de toda a minha formação.

Aos meus irmãos, **Ana** e **Cecel**, que apesar da distância sempre me confortaram nos momentos difíceis.

Ao meu amado filho **João Pedro** e meu marido **Silvio**, pela compreensão e paciência nos momentos em que estive ausente.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. **Roberto Fraga Moreira Lotufo** (*in memoriam*), meu orientador e responsável pela minha iniciação à pesquisa. Minha eterna gratidão pela sua compreensão e paciência.

Ao Prof. Dr. **Giuseppe Alexandre Romito** que me acolheu como orientador e soube me manter no caminho para finalizar o curso de mestrado.

Ao Dr. **Ricardo Takiy Sekiguchi** meu parceiro nessa de pesquisa e amigo.

Ao Prof. Dr. **Cláudio Mendes Pannuti**, pela colaboração durante todo esse projeto.

A Prof^a Dra. **Luciana Saraiva** pela colaboração para o término desse trabalho.

Ao Prof. Titular **Francisco Emílio Pustiglioni** pelos conselhos e incentivo durante toda a pós-graduação.

Aos Professores da Pós- graduação, **Luiz Antonio Pugliese Alves de Lima**, **Giorgio de Micheli**, **Marina Clemente Conde**, ao Prof. titular **José Hildebrando Todescan**, **Ana Vitória Imbronito**.

Aos Professores da graduação, **Silvia Rosana Carneiro Soares** (*in memoriam*), **Koto Nakae, Cesário Antônio Duarte, Marco Antônio Paupério Georgetti.**

Aos meus colegas de graduação Turma 93, **Bruna, Débora, Amanda, Juliana.**

Aos meus colegas da pós-graduação, **Isabela, Juliana, Luciana, Ciça, Sabrina, Osmar, Rodrigo Nahás, Rodrigo Santos, Hsu, Valéria, Priscila, Vanessa, Daniele, Cássia, Cristiane.**

As secretárias da Disciplina de Periodontia **Márcia Maria dos Santos e Marília Camargo.**

Ao **Prof.Dr. José Osmar Medina Pestana e Dr. Hélio Tedesco Silva Jr.,** da Disciplina da Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo- UNIFESP, pelo apoio durante a pesquisa, permitindo nosso trabalho na instituição.

À equipe do Hospital do Rim e Hipertensão, **Dra. Maria Lúcia S. Vaz, Carmen R. Pujol, Luciane C. de Souza e Sidney Pedro,** pela ajuda durante a seleção dos indivíduos da pesquisa

À **CAPES** pela bolsa de Mestrado.

À **FAPESP** pelo apoio financeiro durante a pesquisa.

“O verdadeiro homem mede a sua força, quando se defronta com o obstáculo”

Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO

Paixão CG. Avaliação longitudinal do crescimento gengival induzido por Ciclosporina A (CsA) e Tacrolimus, na ausência de bloqueadores de canal de cálcio, em indivíduos transplantados renais [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2010.

Este estudo teve como objetivo avaliar longitudinalmente a incidência e severidade do crescimento gengival (CG) induzido por agentes imunossupressores, tacrolimus (Tcr) e ciclosporina-A (CsA), na ausência de bloqueadores de canal cálcio, em indivíduos transplantados renais. Foram avaliados 49 sujeitos transplantados renais, divididos em: grupo CsA (n=25) e grupo Tcr (n=24). Os indivíduos foram avaliados em quatro momentos: pré-transplante, 30, 90 e 180 dias após o transplante renal. Os dados demográficos, parâmetros clínicos (IP, JEC-MG, PCS, NCI, SS e ICG) foram coletados em todos os momentos. A média do índice de crescimento gengival (ICG) foi significativamente menor no grupo Tcr comparado com grupo CsA após 30 dias ($p=0,03$), 90 dias ($p=0,004$) e 180 dias ($p=0,01$) de terapia imunossupressora. Decorridos 180 dias após o transplante renal, o crescimento gengival clinicamente significante foi observado em 20% dos sujeitos do grupo CsA e 8,3% dos sujeitos grupo Tcr. Porém, essa diferença não foi estatisticamente significante ($p = 0,41$). Para os parâmetros clínicos periodontais houve uma redução, em relação ao tempo de terapia imunossupressora, para o IP e SS ($p<0,001$) em ambos os grupos. Apesar de não apresentar diferença estatística na incidência do crescimento gengival clinicamente significante após 180 dias de terapia imunossupressora, observou-se que para o grupo Tcr o crescimento gengival ocorreu de forma mais tardia e a severidade do crescimento gengival nos pacientes que faziam uso do Tcr foi menor que nos pacientes que faziam uso da CsA.

Palavras-chave: Ciclosporina, Crescimento excessivo da gengiva, Doenças periodontais, Tacrolimo

ABSTRACT

Paixão CG. Longitudinal evaluation of gingival overgrowth induced by Cyclosporin A (CsA) and Tacrolimus, in the absence of calcium channel blockers, in kidney transplant patients [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; Faculdade de Odontologia, 2010.

The aim of this study was to make a longitudinal evaluation of the incidence and severity of gingival overgrowth (GO) induced by immunosuppressive agents, such as tacrolimus (Tcr) and cyclosporin A (CsA), in the absence of calcium channel blockers, in renal transplant patients. This longitudinal study was conducted with 49 renal transplant patients, who were divided into: CsA group (n=25) and Tcr group (n=24). The individuals were assessed at four time intervals: before transplant, 30, 90 and 180 days after the renal transplant. The demographic data, clinical parameters (PI, CEJ-GM, PD, CAL, BOP and GOI) were collected at all times intervals. The gingival overgrowth index mean was significantly lower in Tcr group compared with CsA group after 30 days ($p=0.03$), 90 days ($p=0.004$) and 180 days ($p=0.01$) of immunosuppressive therapy. One hundred and eighty days after the renal transplant, clinically significant gingival overgrowth was observed in 20.0% of the individuals in CsA group and 8.3% of the individuals in Tcr group. However, this difference was not statistically significant ($p = 0.41$). There was a reduction of the periodontal clinical parameters as regards the time of immunosuppressive therapy for PI and BOP ($p < 0.001$) in both groups. Although there was no statistical difference in the incidence of clinically significant gingival overgrowth after 180 days of immunosuppressive therapy, it was observed that for the Tcr group gingival overgrowth occurred later and the severity of gingival overgrowth in this group was lower than in patients who used CsA.

Keywords: Ciclosporin, Gingival overgrowth, Periodontal diseases, Tacrolimus.

LISTA DE FIGURAS

Figura 4.1 – Ilustração da avaliação do crescimento gengival com relação ao eixo vertical 27

Figura 4.2 - Ilustração da avaliação do crescimento gengival com relação ao eixo horizontal.....27

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 - Monitoramento pré-estabelecido da concentração sérica de tacrolimus, conforme os períodos após o transplante renal	29
Tabela 4.2 - Dosagem de corticosteróide conforme o período após o transplante renal	30
Tabela 4.3 - Monitoramento pré-estabelecido da concentração sérica de ciclosporina-A, conforme os períodos após o transplante renal	30
Tabela 5.1 - Dados demográficos dos sujeitos da pesquisa	32
Tabela 5.2 - Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação à JEC-MG (em milímetros) nos quatro momentos avaliados	34
Tabela 5.3 - Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação à PCS (em milímetros) nos quatro momentos avaliados.	35
Tabela 5.4 - Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação ao NCI (em milímetros) nos quatro momentos avaliados	36
Tabela 5.5 - Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação ao IP nos quatro momentos avaliados.	37
Tabela 5.6 - Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação ao SS nos quatro momentos avaliados	38
Tabela 5.7 - Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação ao índice de crescimento gengival adaptado de Seymour, Smith e Turnbull (1985) nos quatro momentos avaliados.	40

Tabela 5.8 - Distribuição dos indivíduos de acordo com grupo e ocorrência de crescimento gengival clinicamente significativo 41

Tabela 5.9 - Comparação das variáveis periodontais JEC-MG, PCS, NCI, SS, IP entre os indivíduos que apresentaram crescimento gengival clinicamente significativo após 180 dias de terapia imunossupressora (CS) e indivíduos que não apresentaram crescimento gengival clinicamente significativo (NCS). 42

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

APCD: Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas

BOP: "Bleeding on probing"

CsA: Ciclosporina-A

CAL: "Clinical attachment level"

CEJ-MG: "Distance of the enamel-cement junction to gingival margin"

CG: Crescimento gengival

DP: Desvio padrão

FOUSP: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

GO: "Gingival overgrowth"

GOI: "Gingival overgrowth index"

IG: Índice Gengival

IP: Índice de Placa Bacteriana

ICG: Índice de crescimento gengival

JEC-MG: Distância da junção esmalte-cimento à margem gengival

Kg: Quilograma

Mg: Miligrama

mL: Mililitro

mm: Milímetro

NCI: Nível clínico de inserção

Ng: Nanograma

PCS: Profundidade clínica de sondagem

PI: "Plaque index"

PD: "Probing depth"

SS: Sangramento à sondagem

UNIFESP: Universidade Federal de São Paulo

Tcr: Tacrolimus

µg: Micrograma

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
3 PROPOSIÇÃO	23
4 MATERIAL E MÉTODOS	24
5 RESULTADOS.....	32
6 DISCUSSÃO	44
7 CONCLUSÕES	48
REFERÊNCIAS.....	49
APÊNDICES	55
ANEXOS.....	58

1 INTRODUÇÃO

O transplante de órgãos é o método de tratamento para patologias onde os mesmos se encontram em estágio de função terminal (Naylor; Fredericks, 1996). O avanço científico que possibilitou esse tipo de procedimento cirúrgico se deve aos estudos que geraram um melhor entendimento sobre o sistema imune e o conseqüente desenvolvimento de drogas imunossupressoras que conseguiram prevenir ou retardar a rejeição dos órgãos. Após o procedimento cirúrgico do transplante, a terapia imunossupressora composta geralmente por drogas como ciclosporina, prednisona, azatioprina é quase sempre obrigatória para evitar a rejeição do novo órgão (Naylor; Fredericks, 1996; Ferguson; Whyman, 1998)

Com a utilização dos imunossupressores para evitar a rejeição do órgão transplantado, como a ciclosporina A (CsA), houve um aumento no sucesso da terapia de transplante de órgãos (Calne et al., 1981). Associado a esse progresso também foi observado uma variedade de efeitos colaterais, que incluem a nefrotoxicidade (Tyldesley; Rotter, 1984), indução ao estado diabético, neurotoxicidade (Starzl et al., 1990) e crescimento gengival (Rateitschak-Pluss et al., 1983; Tyldesley; Rotter, 1984; Greenberg et al., 2008). Além disso, os pacientes tratados com essas drogas apresentam maior incidência de tumores de pele e linfomas (Calne et al., 1981), especialmente sarcoma de Kaposi (Párraga- Linares et al., 2009).

O crescimento gengival é caracterizado por um aumento no volume gengival, localizado geralmente nas papilas gengivais, sem se estender além da junção mucogengival (Friskopp; Klintmalm, 1986; Bader; Lejeune; Messner, 1998). Algumas vezes, tal alteração pode se estender à coroa do dente e interferir na oclusão, mastigação e fonética do indivíduo (James et al., 2000).

A prevalência do crescimento gengival induzido por CsA varia entre 20% a 35% e a alta incidência pode se relacionar com o uso concomitante de bloqueadores de canal de cálcio (Pernu et al., 1992; King et al., 1993; Thomason et al., 1993; Somacarrera et al., 1994; Thomason et al., 1996). A

prevalência de crescimento gengival induzido por tacrolimus é aproximadamente de 14% (Greenberg et al., 2008; Ellis et al., 2004) e o uso concomitante de bloqueadores de canal de cálcio pode levar ao aumento na severidade dessa condição (James et al., 2001; Ellis et al., 2004).

2 REVISÃO DA LITERATURA

A ciclosporina-A, droga inicialmente desenvolvida como um agente antifúngico, teve suas propriedades imunossupressoras descobertas por Borel et al. (1977). Depois desta importante descoberta, a CsA passou a ser utilizada na prevenção da rejeição de transplantes e também no tratamento de doenças auto-imunes (Hamilton et al., 1992).

A CsA exerce seu efeito imunossupressor através de três maneiras diferentes. Atua inibindo a ativação dos macrófagos e alterando a síntese de interleucina-1; também impede a produção de receptores de interleucina-1 na superfície das células T-helper e a síntese de interleucina-2, bloqueia a produção de receptores de interleucina-2 em células-T indiferenciadas, impedindo a produção de mais células T-helper, linfócitos T supressores e célula T-killers (Button; Palacios, 1982; Bunjes et al., 1981). Além disso, um fato muito importante é que as doses suficientes para suprimir as funções das células-T pouco influenciam, ou não influenciam as funções das células-B, deixando o indivíduo parcialmente imunossuprimido. Assim o paciente é capaz de apresentar uma resposta imune humoral para um grande número de patógenos (Daley; Wysocki, 1984).

Na odontologia, um dos primeiros estudos que relataram os efeitos desses medicamentos sobre os tecidos gengivais foi realizado por Rateitschak-Plüss et al. (1983), que observaram o crescimento gengival induzido pelo uso de CsA.

Segundo alguns autores, o crescimento gengival poderia ocorrer tanto na região anterior quanto na posterior, mas na maioria dos casos a severidade era maior nas áreas interpapilares da região anterior, e com maior frequência nas faces vestibulares do que nas faces palatinas e linguais (Rateitschak-Plüss et al., 1983; Daley; Wysocki, 1984). O crescimento gengival se restringe à largura da gengiva inserida, mas pode se estender coronariamente e interferir na oclusão, mastigação e fonética (Friskopp; Klintmalm, 1986). Além dos problemas estéticos, o crescimento gengival excessivo pode resultar em áreas com maior acúmulo de placa bacteriana, predispondo à cárie, ao

desenvolvimento de periodontite e infecções que podem resultar em septicemia. O crescimento gengival frequentemente leva à dificuldades nutricionais, especialmente em crianças, nos quais o crescimento excessivo pode alterar a erupção dentária normal (Reich; Bernbaum; Moskowitz, 1981; Church; Brandt, 1984).

Muitos autores investigaram a patogênese do crescimento gengival provocado pelo uso de drogas, como a CsA, em relação aos seguintes fatores: dosagem da droga, duração da terapia imunossupressora, idade; predisposição genética; variáveis farmacocinéticas; presença de irritantes locais como placa bacteriana e cálculo, mas, até hoje nenhuma associação foi estabelecida.

McGaw, Lam e Coates (1987) tentaram correlacionar a incidência e severidade do crescimento gengival induzido pela CsA com o acúmulo de placa bacteriana, presença de gengivite e nível sérico e salivar de CsA. Trinta sujeitos participaram da pesquisa, sendo 15 homens e 15 mulheres. Oito sujeitos (26,7%) foram classificados como responsivos ao crescimento gengival, que variou de uma ou mais papilas interdentais afetadas e com extensas áreas de tecido gengival recobrimdo grande parte da coroa dental. Os valores do índice de placa e presença de gengivite foram superiores no grupo responsivo ao crescimento quando comparados ao grupo não responsivo. Quanto ao nível de ciclosporina presente na saliva, o grupo responsivo apresentou valores superiores ao grupo não responsivo. Além disso, um fato curioso foi a observação da correlação positiva entre o nível de CsA salivar, o índice de placa e o índice de crescimento gengival. Essa correlação fez os autores sugerirem que a placa bacteriana poderia ser considerada um reservatório local de CsA.

Daley et al. (1986) descreveram que a idade poderia influenciar na incidência e severidade do crescimento gengival induzido por CsA. Relataram que crianças e adolescentes apresentavam um maior risco de para o desenvolvimento do crescimento gengival, devido à ação dos hormônios de crescimento nos fibroblastos; além disso, essas células seriam mais susceptíveis a ação da CsA e apresentariam, nesse idade, uma capacidade maior para se dividir e secretar seus produtos.

Ainda não está claro a correlação entre a presença de placa bacteriana e o desenvolvimento do crescimento gengival induzido por CsA, como já foi constatado em estudos já realizados. Alguns autores têm observado uma associação positiva entre um intensivo programa de higiene oral, raspagem supra e subgengival e a melhoria do crescimento gengival induzido por CsA (Somacarrera et al., 1994; Kantarci et al., 1999; Aimetti et al., 2005), enquanto outros não conseguiram confirmar (Seymour ; Smith, 1991; Pernu et al., 1992).

Aimetti et al. (2005) avaliaram prospectivamente os efeitos clínicos do tratamento periodontal em um grupo de pacientes transplantados renais medicados com CsA que apresentavam crescimento gengival severo. Vinte e um pacientes receberam instruções de higiene oral, raspagem supra e subgengival e terapia de manutenção periodontal por 12 meses. Os autores constataram uma redução significativa para todas as variáveis clínicas ao comparar com o baseline. Concluíram que o tratamento periodontal e a terapia de manutenção foram eficazes na resolução da inflamação, eliminando a necessidade de cirurgia nesses pacientes que recebiam CsA.

Devido às divergências envolvendo a etiologia do crescimento gengival induzido pela ciclosporina-A, Seymour e Smith (1991) avaliaram e acompanharam a eficácia do controle de placa bacteriana com a finalidade de prevenir o crescimento gengival em 27 indivíduos. Esses foram divididos em dois grupos, um grupo recebeu orientação de higiene bucal e o outro não. Seis meses após o início do estudo, os autores observaram que ambos os grupos apresentaram crescimento gengival estatisticamente significante. Os autores concluíram que um rigoroso controle da placa bacteriana e a remoção de irritantes locais geram benefícios para a saúde gengival, porém essas ações isoladas não são capazes de evitar o crescimento gengival. Os autores sugeriram que a patogênese do aumento gengival induzido por CsA pode ser multifatorial. Concordando com o estudo de Pernu et al. (1992) que concluíram que o risco de crescimento gengival entre os pacientes medicados com CsA pode ser modificado pela inflamação gengival, porém, a ocorrência não pode ser explicada por esse fator apenas.

Com o surgimento de diferentes drogas imunossupressoras, outros estudos passaram a ser realizados. O imunossupressor conhecido como FK

506 ou tacrolimus vem sendo bastante estudado na área da Periodontia, principalmente devido aos resultados de estudos clínicos que se contrariam. Alguns estudos associaram à ocorrência do crescimento gengival com o uso de tacrolimus (Adams; Famili, 1991), outros observaram alterações gengivais com menor frequência e severidade (Shapiro et al., 1994, Ellis et al., 2004, Sekiguchi et al., 2007). Por outro lado, outros estudos sugerem que o tacrolimus não está associado ao crescimento gengival (Hernandez et al., 2000; James et al., 2001; Greenberg et al., 2008)

O tacrolimus, um antibiótico macrolídeo descoberto em 1984, mostrou-se um imunossupressor bastante eficaz (James et al., 2000; Westhoff;van der Giet, 2007). Essa droga, produzida pela fermentação da bactéria *Streptomyces tsukubaensis* (Kino et al., 1987), é capaz de suprimir as respostas imunológicas humoral e celular, representando uma alternativa à ciclosporina-A. Estudos *in vitro* demonstraram que o tacrolimus foi capaz de imunossuprimir um sistema com a concentração 100 vezes menor que a ciclosporina-A. Já os estudos *in vivo* demonstraram que sua capacidade é 10 vezes maior que a CsA (Goto et al., 1991).

O tacrolimus tem sido empregado com sucesso na última década para prevenir a rejeição de órgãos em transplantados renal, hepático e cardíaco, e demonstrou eficácia comprovada como terapia primária ou de resgate em transplantes renais e hepáticos (James et al., 2001). Os prós e contras do uso de tacrolimus foram discutidos por Cox e Fresse (1996) que relataram que o tacrolimus é superior à ciclosporina-A na prevenção da rejeição de órgãos. Os autores observaram que a absorção do tacrolimus é independente da bile, de forma que os níveis sanguíneos terapêuticos são rapidamente alcançados levando a permanência mais curta e custo reduzido nos hospitais. Entretanto, altas doses dessa droga podem causar efeitos adversos neurológicos, distúrbios linfoproliferativos e cardiomiopatias hipertróficas em crianças. Estes efeitos são semelhantes aos da ciclosporina-A. Ainda segundo os autores, o tacrolimus não causa hirsutismo (crescimento excessivo de pêlos na face, tórax e coxas).

James et al. (2001) avaliaram prospectivamente, por 18 meses, indivíduos transplantados renais que receberam tacrolimus em relação ao

grupo controle. Os autores realizaram exames dentários e moldagens intrabucais para obtenção de modelos de gesso para determinação do crescimento gengival. Nenhum dos indivíduos mostrou crescimento gengival clinicamente significativo, concluíram que o tacrolimus não apresentava efeitos adversos nos tecidos gengivais, portanto seria uma potencial alternativa para indivíduos susceptíveis ao desenvolvimento de crescimento gengival induzido por CsA.

Outros estudos, no entanto, associaram a ocorrência de alterações no volume gengival após a utilização do tacrolimus, ainda que com menor frequência do que à atribuída ao uso de CsA. Shapiro et al. (1994) compararam os aspectos clínicos da administração de tacrolimus e CsA em 48 crianças que receberam transplante renal. Os autores observaram que o grupo que recebeu tacrolimus apresentou menor crescimento gengival comparado ao grupo da CsA. Resultados muito parecidos foram obtidos por Mayer et al. (1997) que realizou um estudo multicêntrico com 448 pacientes transplantados renais. Desses 303 indivíduos utilizaram tacrolimus e 145 que utilizaram CsA. Decorridos 12 meses após o transplante renal os autores observaram que maiores incidências de creatinina sérica elevada, tremores, diarreia, hiperglicemia, diabetes mellitus, angina pectoris foram relatados no grupo de tratamento com tacrolimus, enquanto acne, arritmia, crescimento gengival e hirsutismo foram mais frequentes no grupo de tratamento com CsA.

Ellis et al. (2004) observaram que a prevalência e severidade do crescimento gengival foi menor em pacientes transplantados renais que faziam uso de tacrolimus comparados com o grupo de pacientes que faziam uso de ciclosporina. Os autores também concluíram que o uso concomitante de bloqueadores de canal de cálcio e medicação anterior com ciclosporina são fatores de risco para o desenvolvimento e a severidade do crescimento gengival. Foi constatado que o grupo que fazia uso do imunossupressor tacrolimus apresentou uma média de crescimento gengival clinicamente significativa menor (15%) que o grupo que fazia uso de ciclosporina (30%).

Outro estudo prospectivo (Sekiguchi et al., 2007) avaliaram a incidência e severidade do crescimento gengival induzido pelo tacrolimus comparado com a CsA, na ausência de bloqueadores de canal cálcio, em transplantados renais.

Quarenta pacientes (20 tacrolimus e 20 ciclosporina) foram avaliados antes do transplante, 30 e 90 dias após o transplante renal. Os resultados mostraram que o grupo tacrolimus apresentou uma menor incidência no crescimento gengival (6,4%) quando comparado com o grupo ciclosporina (17,9%) após 90 dias de regime imunossupressor.

Parece bastante claro na literatura que o uso de tacrolimus pode levar a um crescimento gengival, mas quando isso ocorre, sua severidade é bem menor que o crescimento causado pelo uso de ciclosporina-A. A partir dessas observações estudos sobre a possibilidade de substituir a CsA pelo tacrolimus em casos que os indivíduos apresentassem crescimento gengival bastante severo começaram a ser realizados

Dentre os estudos prospectivos mais recentes, existem os que observaram os efeitos da substituição da terapia com CsA pelo Tcr em relação ao crescimento gengival (Margreiter et al., 2005; Párraga-Linares et al., 2009; Zadrazil et al., 2009). Zadrazil et al. (2009) avaliaram prospectivamente as mudanças no perfil do risco cardiovascular e os efeitos colaterais estéticos, a partir da substituição do regime CsA para tacrolimus. Avaliaram 25 transplantados renais estáveis que tiveram sua medicação alterada de CsA para tacrolimus. As razões para a conversão foram: hipertensão arterial, hipertricose, hiperplasia gengival, hiperlipidemia. A hiperplasia gengival e hipertricose foram solucionadas em todos os pacientes. A conversão para um regime imunossupressor baseado no tacrolimus levou a melhoria no perfil do risco cardiovascular e sobre os efeitos colaterais estéticos. Melhorando assim a cooperação do paciente frente ao tratamento.

Párraga-Linares et al. (2009) avaliaram eficácia da terapia periodontal com tacrolimus em relação ao crescimento gengival (CG) e o efeito sobre o CG após a alteração dos imunossupressores ciclosporina por tacrolimus. Dezesseis pacientes transplantados renais, que receberam tratamento com CsA foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos. No grupo experimental, os pacientes foram instruídos sobre higiene oral e foram submetidos a tratamento periodontal, enquanto que no grupo controle, apenas instruções de higiene oral foram dadas. Após a primeira visita e a mudança da medicação de CsA para Tcr em ambos os grupos, foram realizadas avaliações clínicas

periódicas por três meses, com o objetivo de avaliar a evolução do CG. Todos os pacientes mostraram uma diminuição progressiva no CG. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos. Em relação ao CG, a maior redução ocorreu no primeiro mês, após a mudança da medicação. Não houve maior eficácia na redução do CG no grupo que recebeu a terapia periodontal, em combinação com tacrolimus.

Assim como os estudos acima, Busque et al. (1999), James et al. (2000), Thorp et al. (2000) e Hernandez et al. (2000) também avaliaram prospectivamente indivíduos transplantados que apresentavam crescimento gengival induzido pela CsA e tiveram a medicação substituída para tacrolimus. Todos os indivíduos apresentaram redução significativa do crescimento gengival durante os períodos estudados.

De acordo com os estudos já realizados, observa-se que o crescimento gengival apresenta uma incidência e severidade maior nos indivíduos que utilizam o imunossupressor CsA, porém a maioria dos estudos são transversais. Assim, consideramos importante a realização de estudos prospectivos para avaliar as possíveis alterações das características gengivais de indivíduos sob utilização de ciclosporina e tacrolimus.

3 PROPOSIÇÃO

Este estudo teve como objetivo:

- 1) Avaliar e comparar a incidência de crescimento gengival associado à administração das drogas imunossupressoras ciclosporina-A (CsA) e tacrolimus em indivíduos transplantados renais, em quatro momentos: pré-transplante, 30 dias, 90 dias, 180 dias após o transplante renal;
- 2) Verificar as possíveis alterações dos índices e parâmetros clínicos periodontais (Índice de placa bacteriana, sangramento à sondagem, distância da junção esmalte cimento à margem gengival, profundidade clínica de sondagem e nível clínico de inserção) com relação aos grupos do estudo e com relação ao tempo de terapia imunossupressora.

4 CASUÍSTICA-MATERIAL E MÉTODO

4.1 Casuística

Este estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia – Universidade de São Paulo e pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital do Rim e Hipertensão – UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo) (Anexos A e B) (protocolos nº0139/02 e 089).

Foram incluídos no estudo indivíduos com idade acima de 18 anos, de ambos os sexos e que apresentassem no mínimo seis dos oito dentes anteriores de cada arcada, sem sinais clínicos e radiográficos de periodontite. Foi solicitado aos pacientes que lessem o termo de consentimento livre esclarecido que descrevia resumidamente o estudo. Após o completo entendimento de seu conteúdo, foi requerida a assinatura do mesmo (Apêndice A).

Além disso, foi considerado como período de espera máximo entre a avaliação do momento pré-transplante (baseline) e a realização do transplante, o período de 15 dias. Os indivíduos que ultrapassaram esse período foram reavaliados previamente à cirurgia de transplante renal para que estivessem dentro do período de 15 dias.

Foram excluídos do estudo todos os indivíduos fumantes e/ou diabéticos, e que no momento pré-transplante apresentassem algum tipo de crescimento gengival. Aqueles que utilizavam as seguintes drogas: nifedipina, diltiazem, verapamil, fenitoína, valproato de sódio e azitromicina também foram excluídos do estudo.

Cabe salientar que os indivíduos diagnosticados como portadores de doença periodontal, durante o estudo, foram encaminhados para tratamento na disciplina de Periodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Participaram de todas as avaliações clínicas deste estudo 49 indivíduos que realizavam tratamento no Ambulatório da Disciplina de Nefrologia da Unidade de Transplantes Renais do Hospital do Rim e Hipertensão – Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Esses indivíduos foram submetidos ao transplante renal devido a distúrbios renais variados e receberam, após a cirurgia, dois protocolos de imunossupressão diferentes que serão descritos posteriormente.

4.2 Método

4.2.1 Anamnese

Os indivíduos responderam às perguntas presentes na ficha de anamnese utilizada pela Disciplina de Periodontia da FOU SP (Anexo C). Nesta ficha também constava a data prevista para a cirurgia do transplante renal e os medicamentos que os indivíduos faziam uso.

4.2.2 Exame Clínico

Nos exames clínicos foram examinados apenas os seis dentes posicionados de maneira mais anterior da arcada superior e inferior. O exame clínico foi realizado por um examinador treinado, calibrado e cego para o grupo a que pertencia cada sujeito. Os parâmetros clínicos foram medidos em seis sítios diferentes dos dentes (disto-vestibular, centro-vestibular, méso-vestibular, disto-lingual, centro-lingual e méso-lingual), com uma sonda periodontal manual milimetrada (Hu-Friedy – PCPUNC nº15). Os parâmetros clínicos periodontais (ANEXO D) registrados foram:

1. Distância da junção esmalte-cimento à margem gengival (JEC-MG): medida que vai da linha esmalte-cimento à margem gengival.

2. Profundidade clínica de sondagem (PCS): distância compreendida entre a margem gengival e o fundo do sulco gengival ou da bolsa periodontal.

3. Nível clínico de inserção (NCI): distância compreendida entre a junção esmalte-cimento e o fundo do sulco gengival ou da bolsa periodontal.

Os índices registrados foram:

1. Índice de placa bacteriana (IP): registrado de acordo com Silness e Løe (1964).

2. Índice de sangramento à sondagem (SS): realizado após a medida da profundidade clínica de sondagem e registrado de forma dicotômica nos seis sítios de cada dente.

3. Índice de crescimento gengival adaptado de Seymour, Smith e Turnbull (1985) (ICG): registrado nas papilas vestibulares, palatinas e linguais dos dentes de cada indivíduo. Cada papila recebeu um escore que variava entre 0 e 5, dependendo do grau de crescimento tanto no eixo horizontal quanto no vertical. Assim, um total de 20 papilas (10 superiores e 10 inferiores) foram examinadas em cada indivíduo, e o escore máximo que cada indivíduo poderia alcançar era 100, permitindo a expressão em porcentagem (%) do valor encontrado em cada indivíduo.

Utilizando os escores do índice adaptado de Seymour, Smith e Turnbull (1985), os indivíduos que apresentaram um valor acima ou igual a 30% foram classificados como portadores de crescimento gengival clinicamente significativo, ou seja, portadores de crescimento gengival onde uma possível intervenção cirúrgica seria necessária para sua correção (Seymour; Jacobs, 1992; Thomason; Seymour; Rice, 1993).

As Figuras 4.1 e 4.2 ilustram como as papilas foram avaliadas com relação ao eixo vertical e horizontal, respectivamente.

Figura 4.1 – Ilustração da avaliação do crescimento gengival com relação ao eixo vertical (Seymour; Smith; Turnbull, 1985)

Figura 4.2 - Ilustração da avaliação do crescimento gengival com relação ao eixo horizontal (Seymour; Smith; Turnbull, 1985)

Os procedimentos de exame clínico foram realizados nos momentos: 15 dias antes do transplante (pré- transplante), 30 dias, 90 dias e 180 dias após a realização do transplante renal.

Em todas as avaliações clínicas, os indivíduos receberam orientação de higiene bucal e profilaxia por meio de taças de borracha e pedrapomes.

4.2.3 Protocolos de Imunossupressão

Os protocolos de imunossupressão utilizados após o transplante renal foram instituídos e monitorados pela equipe médica do Hospital do Rim e Hipertensão da UNIFESP, de acordo com as tabelas 4.1, 4.2 e 4.3. O **Grupo CsA** consistiu de 25 indivíduos que receberam o protocolo tríplice de imunossupressão com ciclosporina-A, azatioprina e um corticosteróide, e o **Grupo tacrolimus** consistiu de 24 indivíduos que receberam um protocolo tríplice de imunossupressão com tacrolimus, azatioprina e um corticosteróide. Todos os pacientes receberam a combinação de trimetropina e sulfametoxazol durante os 180 dias após o transplante.

O modelo de protocolo imunossupressor utilizado pelo Hospital do Rim e Hipertensão, seguido durante o estudo está descrito a seguir.

4.2.3.1 Protocolo de imunossupressão para o grupo tacrolimus (FK 506)

Dosagem de FK 506

Administração de cápsulas de 1mg e de 5mg de tacrolimus por via oral, uma hora antes ou duas horas após as refeições. A dose diária inicial foi de 0,3 mg/kg divididas em duas tomadas diárias (0,15 mg/kg a cada 12 horas). A dose de tacrolimus foi calculada com base no peso atual do paciente e foi ajustada de acordo com as concentrações de tacrolimus do sangue total determinadas pelo método de ensaio comercial clinicamente validado (ELISA ou com micropartículas enzimáticas – Im_x). Os ajustes da dose de tacrolimus também foram realizados baseados na sua tolerabilidade e na presença de eventos adversos.

Monitoramento de nível sérico de tacrolimus

As amostras de sangue foram coletadas 10 a 12 horas depois de administrada a dose oral noturna (determinações do nível residual). Todas as amostras foram coletadas em tubos contendo EDTA, etiquetados com a identificação do paciente, data e hora em que a amostra de sangue foi coletada. A dose de tacrolimus poderia ser aumentada ou diminuída para atingir as seguintes concentrações no sangue total, na ausência de toxicidade inaceitável ou rejeição, conforme a Tabela 4.1.

Tabela 4.1- Monitoramento pré-estabelecido da concentração sérica de tacrolimus, conforme os períodos após o transplante renal

Período após o transplante	Concentração de tacrolimus
30 dias	9,13±2,29µg/L
90 dias	5,42±1,62 µg/L
180 dias	5,55±1,25µg/L

Dosagem de azatioprina

Ambos os grupos fizeram uso de Azatioprina, sendo que sua dosagem inicial foi de 2mg/kg/dia. Esta dosagem foi reduzida em casos de suspeita de toxicidade.

Dosagem de corticosteróide

Ambos os grupos do estudo receberam corticosteróide (metilprednisolona e prednisona) conforme discriminado na Tabela 4.2.

Tabela 4.2 – Dosagem pré-estabelecida de corticosteróide conforme o período após o transplante renal

Período após o transplante	Dosagem do corticosteróide
Mesmo dia do transplante	1 g/kg/dia de metilprednisolona
2 a 28 dias	0,4 a 0,5 mg/kg/dia de prednisona
29 a 45 dias	0,3 a 0,4 mg/kg/dia de prednisona
46 a 90 dias	0,2 a 0,3 mg/kg/dia de prednisona
91 a 180 dias	0,15 a 0,2 mg/kg/dia de prednisona
180 a 360 dias	0,10 a 0,15 mg/kg/dia de prednisona

4.2.3.2 Protocolo de imunossupressão para o grupo ciclosporina-A

Dosagem de CsA

A dosagem inicial de 8 a 10mg/kg/dia foi seguida de ajustes e o monitoramento pré-estabelecido da concentração de ciclosporina-A foi conforme segue a Tabela 4.3.

Tabela 4.3 – Monitoramento pré-estabelecido da concentração sérica de ciclosporina-A, conforme os períodos após o transplante renal

Período após o transplante	Concentração sérica de ciclosporina-A
30 dias	138,40±30,18 µg/L
90 dias	111,76±20,07 µg/L
180 dias	103,32±14,62 µg/L

As dosagens de azatioprina e corticosteróide foram as mesmas descritas para o grupo tacrolimus.

4.3 Método Estatístico

Inicialmente foram calculadas as médias das variáveis de idade, JEC-MG, PCS, NCI, IP e SS por indivíduo. O índice adaptado de Seymour, Smith e Turnbull foi apresentado em porcentagem.

Os grupos CsA e tacrolimus foram comparados com relação às médias de idade e com relação às médias de JEC-MG, PCS, NCI, IP, SS e ICG nos momentos pré- transplante, 30, 90 e 180 dias após o transplante renal. A aderência à curva normal foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, e a homogeneidade das variâncias foi estada pelo teste de Levene. O teste ANOVA para medidas repetidas foi utilizado para comparar as médias dos grupos ao longo do tempo. O teste de Newman-Keuls foi usado para detectar as diferenças entre os grupos, ao longo do tempo.

Nos casos em que a distribuição não foi normal ou variâncias não foram homogêneas, o teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as médias dos dois grupos em cada intervalo de tempo. O teste de Friedman foi utilizado para verificar possíveis alterações ao longo do tempo em cada grupo, e o teste de Dunn para detectar diferenças entre os intervalos de tempo.

O teste do qui-quadrado foi utilizado para verificar associação entre variáveis categóricas. O teste de McNemar foi utilizado para verificar se houve alguma mudança no percentual de indivíduos com crescimento gengival clinicamente significativo em ambos os grupos ao longo do tempo.

Todos os testes foram realizados utilizando-se um nível α de 5% para rejeição da hipótese.

5 RESULTADOS

5.1 Amostra Analisada

Com base nos critérios de inclusão e exclusão foram avaliados 73 indivíduos candidatos a transplante renal. Desses, 12 desistiram de participar do estudo após a avaliação inicial, outros 10 tiveram de ser excluídos do estudo por uso de nifedipina após o transplante. Dois sujeitos tiveram sua medicação imunossupressora alterada durante o período de três meses e também foram excluídos.

Participaram do estudo 49 indivíduos com idade entre 21 a 60 anos (média de 39,2 anos e desvio padrão de 11,5 anos). As características demográficas e os índices clínicos dos grupos e ao longo do tempo foram descritas.

Na Tabela 5.1 encontra-se a distribuição dos dados demográficos dos sujeitos da pesquisa. Observa-se que os dois grupos foram homogêneos com relação à idade ($p=0,82$) e gênero ($p=0,88$).

Tabela 5.1 – Dados demográficos dos sujeitos da pesquisa

	N (%)	Média $\pm$ DP	Min-max	P	
Idade					
Ciclosporina	25 (100%)	39,5 $\pm$ 10,9	22-57	0,82 (teste t)	
Tacrolimus	24 (100%)	38,8 $\pm$ 12,3	21-60		
Gênero					
CsA					
Masculino	12 (48,0%)			0,88 (qui- quadrado)	
Feminino	13 (52,0%)				
Tacrolimus					
Masculino	12 (50,0%)				
Feminino	12 (50,0%)				

5.2 Calibração

A avaliação clínica foi realizada por um único examinador treinado, calibrado e cego (RTS) para o grupo no qual cada indivíduo pertencia. A avaliação da reprodutibilidade de medição, utilizados replicar o exame periodontal, foi realizada no início e durante o estudo. A reprodutibilidade de medição foi calculada pela correlação intraclass (ICC) para variáveis de distância da junção esmalte-cimento à margem gengival (JEC-MG), profundidade clínica de sondagem (PCS) e CG. A reprodutibilidade das variáveis, índice de placa (IP) e sangramento à sondagem (SS), foi calculada pela ponderação k. O resultado entre as medições repetidas foi elevado ($ICC \geq 0,85$; ponderada $k \geq 0,85$) para todas as variáveis.

5.3 Avaliação dos parâmetros clínicos

5.3.1 Distância da junção esmalte-cimento à margem gengival (JEC-MG)

Na Tabela 5.2 encontra-se a comparação dos grupos experimentais com relação à JEC-MG, nos quatro momentos avaliados (pré-transplante, 30 dias, 90 dias e 180 dias).

Tabela 5.2- Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação à JEC-MG (em milímetros), nos quatro momentos avaliados

Momentos		CsA	Tacrolimus	p (Mann-Whitney)
N		25	24	
Pré-transplante	Média	0,35	0,16	0,08
	Mediana	0,14	0,00	
	DP	0,46	0,31	
30 dias	Média	0,27	0,17	0,50
	Mediana	0,10	0,00	
	DP	0,48	0,32	
90 dias	Média	0,12	0,11	0,58
	Mediana	0,00	0,00	
	DP	0,82	0,32	
180 dias	Média	0,06	0,11	0,40
	Mediana	0,00	0,00	
	DP	0,86	0,34	
p(Friedman)		0,0018*	0,06	

* diferença significativa a 5%

No início do estudo o grupo CsA e o grupo Tcr apresentaram média de recessão gengival (JEC-MG) de 0,35 e 0,16 mm, respectivamente. No grupo CsA foi observado entre o período pré-transplante e 180 dias uma redução de 0,29 mm na média da recessão gengival ao longo do tempo ($p=0,0018$). De acordo com o teste de comparações múltiplas Dunn, no grupo CsA houve diferença significativa entre o momento pré-transplante e o momento 180 dias ($p=0,03$). Para o grupo Tcr, ao realizarmos de acordo com o teste de Friedman, não houve uma redução significativa ao longo do tempo ($p=0,06$). Entre os grupos de acordo com o teste Mann-Whitney, em qualquer momento do estudo, não foram observadas diferenças significativas ($p \geq 0,08$).

5.3.2 Profundidade clínica de sondagem (PCS)

Na Tabela 5.3 observa-se a comparação dos grupos experimentais com relação à profundidade clínica de sondagem, nos quatro momentos avaliados.

Tabela 5.3- Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação à PCS (em milímetros), nos quatro momentos avaliados

Momentos		CsA	Tacrolimus	p (Newman-keuls)
	N	25	24	
Pré-transplante	Média	1,90	1,84	0,64
	Mediana	1,88	1,77	
	DP	0,33	0,41	
30 dias	Média	1,90	1,80	0,63
	Mediana	1,80	1,78	
	DP	0,37	0,37	
90 dias	Média	2,04	1,85	0,47
	Mediana	1,90	1,84	
	DP	0,83	0,33	
180 dias	Média	2,04	1,85	0,44
	Mediana	1,80	1,87	
	DP	0,88	0,36	
p(ANOVA)		0,09	0,09	

* diferença significativa a 5%

Para a PCS, não houve alteração significativa entre os grupos, de acordo com Newman-Keuls ($p \geq 0,44$) e ao longo do tempo, de acordo com ANOVA ($p = 0,09$).

5.3.3 Nível clínico de inserção (NCI)

Na Tabela 5.4 encontra-se a comparação dos grupos experimentais com relação ao nível clínico de inserção, nos quatro momentos avaliados.

Tabela 5.4- Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação à NCI (em milímetros), nos quatro momentos avaliados

Momentos		CsA	Tacrolimus	P (Newman-Keuls)
	N	25	24	
Pré-transplante	Média	2,25	2,00	0,06
	Mediana	2,04	1,87	
	DP	0,61	0,47	
30 dias	Média	2,13	1,97	0,23
	Mediana	2,02	1,97	
	DP	0,48	0,44	
90 dias	Média	2,12	1,96	0,30
	Mediana	2,00	1,94	
	DP	0,51	0,42	
180 dias	Média	2,11	1,96	0,26
	Mediana	1,90	1,96	
	DP	0,54	0,44	
P(ANOVA)		0,03*	0,03*	

* diferença significativa a 5%

Para o NCI o efeito tempo em cada grupo foi significativo ($p=0,03$). De acordo com o teste de Newman-Keuls, houve diferença significativa entre os momentos pré-transplante e 30 dias ($p=0,03$), e pré-transplante e 90 dias ($p=0,018$) apenas para o grupo CsA. No entanto, entre os grupos (Newman-Keuls), em qualquer momento do estudo, não foi observado diferença significativa ($p \geq 0,06$).

5.3.4 Índice de placa bacteriana (IP)

Tabela 5.5 mostra a comparação dos grupos do estudo com relação ao Índice de placa bacteriana, nos quatro momentos do estudo.

Tabela 5.5- Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação ao IP, nos quatro momentos avaliados

Momentos		CsA	Tacrolimus	p (Mann-Whitney)
	N	25	24	
Pré-transplante	Média	1,32	1,19	0,28
	Mediana	1,50	0,96	
	DP[†]	0,62	0,66	
30 dias	Média	1,00	0,98	0,66
	Mediana	0,83	0,83	
	DP[†]	0,64	0,39	
90 dias	Média	0,86	0,83	0,89
	Mediana	0,83	0,83	
	DP[†]	0,46	0,25	
180 dias	Média	0,90	0,83	0,61
	Mediana	1,00	0,83	
	DP[†]	0,46	0,26	
p(Friedman)		0,0016*	0,0007*	

* diferença significativa a 5%

Ocorreu uma redução significativa no IP para o grupo CsA ($p=0,0016$) e para o grupo Tcr ($p=0,0007$). De acordo com o teste de Dunn, para o grupo CsA houve diferença significativa entre o momento pré-transplante e o momento 30 dias ($p=0,004$), entre o momento pré-transplante e o momento 90 dias ($p=0,002$) e entre o pré-transplante e o momento 180 dias ($p=0,015$). No

grupo Tcr houve diferença significativa apenas entre o momento pré-transplante e o momento 90 dias ($p=0,002$) e entre o momento pré-transplante e o momento 180 dias ($p<0,001$). No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos, de acordo com Mann-Whitney, em qualquer momento do estudo ($p\geq 0,28$)

5.3.5 Sangramento à sondagem

Na Tabela 5.6 encontra-se a comparação dos grupos experimentais com relação ao sangramento a sondagem.

Tabela 5.6- Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação ao SS, nos quatro momentos avaliados

Momentos		CsA	Tacrolimus	p (Newman-keuls)
	N	25	24	
Pré-transplante	Média	28,8%	30,2%	0,94
	Mediana	30,0%	28,5%	
	DP	13,6%	18,2%	
30 dias	Média	26,1%	24,9%	0,80
	Mediana	20,0%	22,0%	
	DP	14,7%	16,5%	
90 dias	Média	25,4%	23,2%	0,63
	Mediana	21,0%	20,5%	
	DP	14,1%	10,8%	
180 dias	Média	26,4%	23,2%	0,56
	Mediana	23,0%	20,0%	
	DP	13,5%	15,1%	
p(ANOVA)		<0,001	<0,001	

* diferença significativa a 5%

Em relação ao sangramento à sondagem houve uma redução significativa ao longo do tempo para ambos os grupos ($p<0,001$). Com redução de 2,4% na média para o grupo CsA e 7,0% na média do grupo Tcr após 180 dias do transplante renal. Porém entre os grupos não houve diferença significativa. Observou-se, de acordo com o teste Newman-Keuls, para o grupo Tcr houve diferença estatística entre as médias dos momentos: pré- transplante e 30 dias ($p=0,017$), entre pré- transplante e 90 dias ($p<0,001$) e pré-transplante e 180 dias ($p<0,001$).

5.3.6 Índice de crescimento gengival (ICG)

Na Tabela 5.7 encontra-se a comparação dos grupos com relação ao índice de crescimento gengival adaptado de Seymour, Smith e Turnbull (1985).

Tabela 5.7 – Média, mediana, desvio padrão e comparação entre os grupos com relação ao índice de crescimento gengival adaptado de Seymour, Smith e Turnbull (1985)

Momentos		CsA	Tacrolimus	p (Mann-Whitney)
	N	25	24	
Pré-transplante	Média	0,0	0,0	1,00
	Mediana	0,0	0,0	
	DP	0,0	0,0	
30 dias	Média	7,6%	0,0	0,03*
	Mediana	0,0	0,0	
	DP	13,4%	0,0	
90 dias	Média	16,5%	4,8%	0,004*
	Mediana	14,0%	0,0	
	DP	17,9%	9,7%	
180 dias	Média	17,4%	5,4%	0,01*
	Mediana	12,0%	0,0	
	DP	18,9%	9,7%	
p(Friedman)		< 0,001*	0,002*	

* diferença significativa a 5%

Ao comparar o ICG entre os grupos, em cada momento, observou-se que a média do ICG foi significativamente maior no grupo CsA que no grupo Tcr após 30 dias ($p=0,030$), 90 dias ($p=0,004$) e 180 dias ($p=0,01$).

Ao analisar cada grupo separadamente verificou-se um aumento significativo no ICG no grupo CsA ($p < 0,001$) e no grupo tacrolimus ($p=0,002$) ao longo do tempo. Ao aplicar o teste Dunn para cada grupo, entre cada momento, observou-se que para o grupo CsA houve diferença significativa entre o momento pré-transplante e o momento 30 dias ($p=0,015$), entre o momento pré-transplante e o momento 90 dias ($p < 0,001$), entre o momento pré-transplante e 180 dias ($p < 0,001$), entre o momento 30 dias e o momento 90 dias ($p=0,027$) e entre o momento 30 dias e o momento 180 dias ($p=0,012$). Para o grupo tacrolimus houve diferença significativa entre o momento pré-transplante e o momento 90 dias ($p=0,04$), entre o momento pré-transplante e o

momento 180 dias ($p=0,02$), entre o momento 30 dias e o momento 90 dias ($p=0,04$) e entre o momento 30 dias e o momento 180 dias ($p=0,02$).

5.3.7 Ocorrência do crescimento gengival clinicamente significativo

A Tabela 5.8 mostra a distribuição dos indivíduos que apresentaram ou não crescimento gengival clinicamente significativo, durante o período avaliado.

Verificamos na tabela 5.8 que antes do transplante renal nenhum indivíduo do grupo CsA ou Tcr apresentava crescimento gengival clinicamente significativo. Decorridos trinta dias após o transplante, dois pacientes que receberam CsA já apresentavam crescimento gengival clinicamente significativo, e nenhum paciente que recebeu tacrolimus mostrou tal alteração.

Decorridos cento e oitenta dias após o transplante, cinco indivíduos do grupo CsA e dois do grupo tacrolimus apresentaram crescimento gengival clinicamente significativo. Porém, não houve associação significativa entre crescimento gengival clinicamente significativo entre os grupos nesse momento ($p = 0,41$). Ao avaliar ao longo do tempo, em cada grupo, de acordo com o teste de McNemar, também não foi observado mudança significativa em qualquer um dos momentos ($p>0,05$).

Tabela 5.8 - Distribuição dos indivíduos de acordo com o grupo e a ocorrência de crescimento gengival clinicamente significativo

Incidência de crescimento gengival clinicamente significativo (%)				
	Pré-transplante	30 dias	90 dias	180 dias
Ciclosporina (n=25)	0 (0)	2 (8)	4 (16)	5 (20)
Tacrolimus (n= 24)	0 (0)	0 (0)	2 (8,3)	2 (8,3)
Total (n=49)	0 (0)	2(4)	6 (12,2)	7 (14,2)
p (Fisher)	-	0,49	0,66	0,41

5.2.8 Comparação entre os indivíduos que apresentaram crescimento gengival clinicamente significativo após 180 dias de terapia imunossupressora (CS) e indivíduos que não apresentaram crescimento gengival clinicamente significativo (NCS).

Tabela 5.9- Comparação das variáveis periodontais JEC-MG, PCS, NCI, SS, IP entre os indivíduos que apresentaram crescimento gengival clinicamente significativo após 180 dias de terapia imunossupressora (CS) e indivíduos que não apresentaram crescimento gengival clinicamente significativo (NCS)

	CS (n=7)	NCS (n=42)	P
	Média±DP	Média±DP	
UEC-MG pré- transplante	0,24 ± 0,35	0,27 ± 0,44	0,92 (<i>t</i> -test)
UEC-MG 30 dias	- 0,05 ± 0,22	0,27 ± 0,43	0,08 (<i>t</i> -test)
UEC-MG 90 dias	-0,68 ± 1,05	0,26 ± 0,46	0,001* (MW)
UEC-MG 180 dias	- 0,69 ± 1,02	0,26 ± 0,44	0,001* (MW)
PCS pré- transplante	1,96 ± 0,45	1,83 ± 0,33	0,32 (<i>t</i> -test)
PCS 30 dias	2,07 ± 0,53	1,79 ± 0,38	0,06 (<i>t</i> -test)
PCS 90 dias	2,71 ± 0,41	1,82 ± 1,21	0,002* (MW)
PCS 180 dias	2,73 ± 0,45	1,80 ± 0,45	0,002* (MW)
NCI pré- transplante	2,20 ± 0,75	2,10 ± 0,53	0,87 (<i>t</i> -test)
NCI 30 dias	2,02 ± 0,33	2,06 ± 0,28	0,86 (<i>t</i> -test)
NCI 90 dias	2,03 ± 0,44	2,08 ± 0,51	0,85 (<i>t</i> -test)
NCI 180 dias	2,04 ± 0,48	2,06 ± 0,42	0,89 (<i>t</i> -test)
SS pré- transplante	0,41 ± 0,17	0,31 ± 0,14	0,21 (<i>t</i> -test)
SS 30 dias	0,39 ± 0,12	0,25 ± 0,12	0,08 (<i>t</i> -test)
SS 90 dias	0,38 ± 0,15	0,22 ± 0,12	0,002* (<i>t</i> -test)
SS 180 dias	0,40 ± 0,12	0,21 ± 0,14	0,001* (<i>t</i> -test)
IP pré- transplante	1,56 ± 0,45	1,23 ± 0,33	0,22 (<i>t</i> -test)
IP 30 dias	1,07 ± 0,23	0,93 ± 0,38	0,46 (<i>t</i> -test)
IP 90 dias	1,31 ± 0,41	0,75 ± 1,21	0,001* (MW)
IP 180 dias	1,43 ± 0,45	0,73 ± 0,45	0,001* (MW)

*Diferença estatística $p < 0,05$

Mann- Whitney (MW)

Teste t student (*t*- test)

De acordo com a tabela 5.9, ao compararmos os indivíduos que apresentaram crescimento gengival clinicamente significativo após 180 dias de terapia imunossupressora (CS) e indivíduos que não apresentaram crescimento gengival clinicamente significativo (NCS) observamos que para todas as variáveis periodontais, exceto NCI, houve diferença estatística nos momentos 90 dias e 180 dias. Os indivíduos CS apresentaram valores médios significativamente maiores nos momentos 90 e 180 dias para JEC-MG ($p=0,001$), PCS ($p=0,002$), IP ($p=0,001$) e SS ($p=0,002$ e $0,001$, para 90 e 180 dias, respectivamente) em relação aos indivíduos NCS.

6 DISCUSSÃO

Este é um dos poucos trabalhos prospectivos que avaliaram e compararam o crescimento gengival em pacientes transplantados renais que utilizam ciclosporina ou tacrolimus na ausência de bloqueadores de canal de cálcio. Vários estudos têm mostrado que o uso concomitante de ciclosporina e bloqueadores de canal de cálcio podem produzir um efeito sinérgico no crescimento gengival em indivíduos que utilizam desses medicamentos (Thomason et al., 1993; Costa et al., 2006). Por este motivo, em nosso estudo os indivíduos que faziam uso concomitante de bloqueadores de canal de cálcio associado à terapia imunossupressora foram excluídos da amostra.

O grupo Tcr leva a um menor crescimento gengival quando comparado ao grupo CsA decorridos 180 dias após o transplante renal. Esse grupo apresentou média de crescimento gengival de 5,4% após 180 dias de transplante renal. Em contraste, o grupo CsA teve média de 7,6%, 30 dias pós-transplante, com um aumento para 17,4% após 180 dias. A média de crescimento gengival foi significativamente menor no grupo Tcr que no grupo CsA após 30 dias ($p=0,03$), 90 dias ($p=0,004$) e 180 dias ($p=0,01$). Os resultados desse trabalho são similares aos obtidos no estudo de Costa et al. (2006), que observou para o grupo CsA média de crescimento gengival de 23,5% ($p=0,002$) e para o grupo Tcr média de 9,96% ($p=0,001$).

Neste estudo foram excluídos todos os pacientes que utilizavam bloqueadores de canal de cálcio, pois já foi descrito em outros trabalhos (King et al., 1993; Thomason et al., 1997; Ellis et al., 1999) a associação entre o uso desses medicamentos e o aumento do crescimento gengival o que poderia levar a uma alteração nos resultados. No estudo de Costa et al. (2006) observaram que o uso de bloqueadores de canal de cálcio simultaneamente aos imunossupressores, tacrolimus e ciclosporina, poderia estar associado a uma maior frequência no crescimento gengival, pois a média de crescimento gengival clinicamente significativa foi maior nos grupos que apresentaram a associação dos bloqueadores de canal de cálcio com o imunossupressor de

cada grupo. Sendo que para o grupo tacrolimus esse aumento foi de 10,4% e 28,0%, sem e com o uso de bloqueadores de canal de cálcio, respectivamente.

Observamos que para o grupo Tcr o crescimento gengival só foi observado após 90 dias de terapia imunossupressora, sendo que esse valor pouco se alterou até os 180 dias. Ao compararmos com o grupo CsA observamos que o grupo Tcr apresenta um crescimento mais tardio, sendo sua frequência e severidade menor quando comparado com o grupo CsA. Clinicamente, notamos que 30 dias após o transplante o crescimento gengival clinicamente significativo foi observado em 2 (8%) pacientes do grupo CsA e nenhum do grupo Tcr. Decorridos os 180 dias, observou-se 5 (24%) sujeitos do grupo CsA e 2 (9%) do grupo Tcr apresentaram alterações gengivais. Não houve diferença significativa entre os grupos na incidência de crescimento gengival em cada momento avaliado. No estudo de Costa et al. (2006) o crescimento gengival clinicamente significativo foi observado em 34,5% (67 sujeitos) do grupo CsA e 10,4% (8 sujeitos) do grupo Tcr, ambos não faziam uso de bloqueadores de canal de cálcio.

Ainda hoje existe uma grande discussão com relação ao papel do biofilme na etiologia do crescimento gengival. Daley, Wysocki e Day (1986) afirmaram que a presença da placa bacteriana estava associada com o aumento gengival, porém pouco podia ser dito sobre a relação entre quantidade de placa e severidade do aumento gengival. McGaw, Lam e Coates (1987) sugeriram que a placa bacteriana poderia ser um reservatório local de CsA, liberando a droga lentamente por meio de estímulos da saliva. Os autores ainda observaram que os indivíduos que apresentavam crescimento gengival também apresentavam maior grau de índice de placa bacteriana.

Neste estudo ambos os grupos apresentaram uma redução no índice de placa após 180 dias, porém entre os grupos não houve diferença estatística em qualquer momento avaliado, achados semelhantes aos encontrados por Ellis et al. (2004), Costa et al. (2006), Greenberg et al. (2008). A redução dos valores do IP, ao longo do tempo para ambos os grupos, pode estar associada às recomendações recebidas pelos pacientes nos momentos avaliados, já que todos os sujeitos da pesquisa receberam orientações de higiene bucal e profilaxia com taça de borracha e pedra- pomes durante todas as avaliações.

Entretanto, notamos que os pacientes com crescimento gengival clinicamente significativo apresentaram, após 90 dias, um IP e SS maior quando comparamos aos pacientes que não apresentaram crescimento gengival clinicamente significativo. Esses resultados podem estar associados à dificuldade de manter um controle adequado do biofilme e estão de acordo com Seymour e Smith (1991) que afirmaram que um controle de placa adequado não inibe o desenvolvimento de crescimento gengival induzido por CsA. Ainda assim, estes autores também afirmaram que apesar de não evitar o crescimento gengival, o controle adequado de placa e a remoção dos irritantes locais trazem benefícios para a saúde gengival dos indivíduos transplantados renais. No estudo de Reali et al. (2009), os autores observaram uma associação entre a severidade do crescimento gengival e o nível de higiene bucal. Reforçando a importância dos pacientes receberem um acompanhamento odontológico e apresentarem uma higiene bucal satisfatória, na tentativa de diminuir a incidência do crescimento gengival ou manter a um nível aceitável. Além disso, pacientes que fazem uso de terapia imunossupressora estão mais predispostos a ter infecções, que são a maior causa de mortalidade entre os indivíduos transplantados (Sakurai et al., 1995). Esses pacientes necessitam de um diagnóstico precoce e um tratamento preciso a fim de prevenir uma possível disseminação microbiana pelo organismo. Assim, a manutenção da saúde bucal traria benefícios para todo o indivíduo e não somente para os tecidos gengivais.

Com relação à presença de sangramento à sondagem (SS) houve apenas alteração significativa ao longo do tempo. De acordo com o teste de Newman-Keuls, houve diferença significativa no grupo tacrolimus entre as médias do momento pré-transplante e o momento 30 dias, entre o momento pré-transplante e o momento 90 dias e entre o momento pré-transplante e o momento 180 dias. Esses resultados estão de acordo com o estudo de Somacarrera et al. (1994). A redução do SS possivelmente estaria associada com o adequado controle do biofilme que foi intensamente orientado durante todo o estudo. Outra hipótese para a redução no SS seria o fato de os indivíduos terem iniciado após o transplante, o uso de antimicrobianos e antiinflamatórios (metilprednisolona e prednisona). Esses medicamentos

poderiam inibir a proliferação bacteriana e também reduzir o quadro inflamatório. Alguns estudos observaram menos inflamação gengival em indivíduos tratados com agentes imunossupressores comparado com indivíduos não medicados (Schuller; Freedman; Lewis, 1973; Kardachi; Newcomb, 1978).

Em relação ao parâmetro clínico JEC-MG, houve uma redução significativa na média da recessão gengival, ao longo do tempo, apenas para o grupo CsA. Essa redução possivelmente está associada ao crescimento gengival no eixo vertical significativamente maior no grupo CsA que no grupo Tcr, após 180 dias do estudo.

Para o parâmetro clínico PCS não houve alteração significativa entre os grupos ($p \geq 0,44$) e ao longo do tempo ($p = 0,09$). Para o NCI o efeito tempo em cada grupo foi significativo ($p = 0,03$). No entanto, entre os grupos não foi observado diferença significativa ($p \geq 0,06$).

Neste estudo concluímos que o crescimento gengival foi observado em ambos os grupos, porém sua severidade e frequência foram menores no grupo Tcr, decorridos 180 dias de terapia imunossupressora. Quando comparamos os 2 grupos observamos que para o grupo Tcr não houve crescimento gengival ou este se inicia mais tardiamente, além de apresentar uma menor severidade, estando em concordância com estudos já realizados (Shapiro et al., 1994; James et al., 2001; Ellis et al., 2004; Costa et al., 2006; Sekiguchi et al., 2007; Greenberg et al., 2008), porém estudos adicionais, acompanhando esses pacientes por mais tempo são necessários para verificar se esta tendência se mantém.

7 CONCLUSÃO

Após os resultados obtidos e analisados, fundamentam as conclusões:

- 1) O crescimento gengival foi observado em ambos os grupos, porém sua severidade e frequência foram menores no grupo tacrolimus, após 180 dias de terapia imunossupressora.
- 2) Em relação à comparação das médias dos parâmetros clínicos periodontais IP, SS, JEC-MG, PCS e NCI entre os grupos ao longo do tempo avaliado, não houve diferença significativa entre as médias obtidas.
- 3) Ao comparar cada grupo durante os momentos do estudo houve uma redução significativa nas variáveis clínicas periodontais JEC-MG, SS, IP, NCI.

REFERÊNCIAS¹

- Adams CK, Famili P. A study of the effects of the drug FK 506 on gingival tissues. *Transplant Proc.* 1991;23(6):3193-4.
- Aimetti M, Romano F, Debernardi C. Effectiveness of periodontal therapy on the severity of cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 2005;32(8):846-50.
- Bader G, Lejeune S, Messner M. Reduction of cyclosporine-induced gingival overgrowth following a change to tacrolimus. A case history involving a liver transplant patient. *J Periodontol.* 1998;69(6):729-32.
- Borel JF, Feurer C, Magnee C, Stahelin H. Effects of the new anti-lymphocytic peptide cyclosporin A in animals. *Immunology.* 1977;32(6):1017-25.
- Bunjes D, Hardt C, Rollinghoff M, and Wagner H. Cyclosporin A mediates immunosuppression of primary cytotoxic T-cell responses by impairing the release of interleukin 1 and interleukin 2. *Eur J Immunol.* 1981;11:657
- Busque S, Demers P, Saint-Louis G, Boily JG, Tousignant J, Lemieux F, et al. Hypertrichosis and gingival hypertrophy regression in renal transplants following the substitution of cyclosporin by tacrolimus. *Ann Chir.* 1999;53(8):687-9.
- Button S; Palacios R. Cyclosporin A- usefulness, risks and mechanism of action. *Immunol Rev.* 1982; 65(5)
- Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, Henderson R, et al. Cyclosporin-A in clinical organ grafting. *Transplant Proc* 1981;13:349-58.
- Church LF Jr, Brandt SK. Phenytoin-induced gingival overgrowth resulting in delayed eruption of the primary dentition. A case report. *J Periodontol.* 1984;55(1):19-21.

---

¹ De acordo com Estilo Vancouver. Abreviatura de periódicos segundo base de dados MEDLINE.

Costa FO, Diniz SF, Cota LOM, Costa JE, Aguiar MA. Prevalence, severity, and risk variables associated with gingival overgrowth in renal transplant subjects treated under tacrolimus or cyclosporin regimens. *J Periodontol.* 2006 Jun;77(6):969-75.

Cox KL, Freese DK. Tacrolimus (FK506): the pros and cons of its use as an immunosuppressant in pediatric liver transplantation. *Clin Invest Med.* 1996;19(5):389-92.

Daley TD, Wysocki GP. Cyclosporine therapy. Its significance to the periodontist. *J Periodontol.* 1984;55(12):708-12.

Daley TD, Wysocki GP, Day C. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986;62(4):417-21.

Ellis JS, Seymour RA, Taylor JJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth in transplant patients immunosuppressed with tacrolimus. *J Clin Periodontol.* 2004;31(2):126-31.

Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community-based study. *J Periodontol.* 1999;70:63-7.

Ferguson CA and Whyman RA. Dental management of people with renal disease and renal transplants. *N Z Dent J* 1998; 94(417):125-30.

Friskopp J, Klintmalm G. Gingival enlargement. A comparison between cyclosporine and azathioprine treated renal allograft recipients. *Swed Dent J.* 1986;10(3):85-92.

Goto T, Kino T, Hatanaka H, Okuhara M, Kohsaka M, Aoki H, et al. FK 506: historical perspectives. *Transplant Proc.* 1991;23(6):2713-7.

Greenberg KV, Armitage GC, Shiboski CH. Gingival enlargement among renal transplant recipients in the era of new-generation immunosuppressants. *J Periodontol.* 2008;79(3):453-60.

Hamilton DV, Carmichael DJ, Evans DB, Calne RY. Hypertension in renal transplant recipients on cyclosporin A and corticosteroids and azathioprine. *Transplant Proc.* 1982 Sep;14(3):597-600.

Hernandez G, Arriba L, Lucas M, de Andres A. Reduction of severe gingival overgrowth in a kidney transplant patient by replacing cyclosporin A with tacrolimus. *J Periodontol.* 2000;71(10):1630-6.

James JA, Boomer S, Maxwell AP, Hull PS, Short CD, Campbell BA, et al. Reduction in gingival overgrowth associated with conversion from cyclosporin A to tacrolimus. *J Clin Periodontol.* 2000;27(2):144-8.

James JA, Jamal S, Hull PS, Macfarlane TV, Campbell BA, Johnson RW, et al. Tacrolimus is not associated with gingival overgrowth in renal transplant patients. *J Clin Periodontol.* 2001;28(9):848-52.

Kantarci A, Cebeci I, Tuncer O, Carin M, Firatli E. Clinical effects of periodontal therapy on the severity of cyclosporin A introduced gingival hyperplasia. *J Periodontol.* 1999;70(6):587-93.

Kardachi BJ, Newcomb GM. A clinical study of gingival inflammation in renal transplant recipients taking immunosuppressive drugs. *J Periodontol* 1978;49(6):307-9.

King GN, Fullinfaw R, Higgins TS, Walker RJ, Francis DMA, Wiesenfeld D. Gingival hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporin-A and calcium antagonists. *J Clin Periodontol.* 1993;20:286-93.

Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot. (Tokyo)* 1987;40(9):1249-55.

Margreiter R, Pohanka E, Sparacino V, Heide Sperschneider H, Kunzendor U, Huber W, et al. Open prospective multicenter study of conversion to tacrolimus therapy in renal transplant patients experiencing cyclosporin-related side-effects. *Transplant International.* 2005;18:816–23.

Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in

the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation*. 1997;64(3):436-43.

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*. 1987;64(3):293-7.

Naylor GD and Fredericks MR. Pharmacologic considerations in the dental anagement of the patient with disorders of the renal system. *Dent Clin North Am* 1996; 40(3):665-3.

Párraga-Linares L, Almendros-Marqués N, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Effectiveness of substituting cyclosporin A with tacrolimus in reducing gingival overgrowth in renal transplant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;14(9):429-33.

Pernu HE, Pernu LM, Huttunen KR, Nieminen PA, Knuuttila ML. Gingival overgrowth among renal transplant recipients related to immunosuppressive medication and possible local background factors. *J Periodontol* 1992;63(6):548-53.

Rateitschak-Pluss EM, Hefti A, Lortscher R, Thiel G. Initial observation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. *J Clin Periodontol*. 1983;10(3):237-46.

Realì L, Zuliani E, Gabutti L, Schönholzer C, Marone C. Poor oral hygiene enhances gingival overgrowth caused by calcineurin inhibitors. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34(3):255-60.

Reich DR, Bernbaum J, Moskowitz WB. Passive delayed eruption of the primary dentition secondary to Dilantin administration. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1981; 52(6):599-601.

Sakurai K, Drinkwater D, Sutherland DE, Fleischmann J, Hage A, Yonemura C. Dental treatment considerations for the pre- and post-organ transplant patient. *J Calif Dent Assoc*. 1995;23(11):61-8.

Schuller PD, Freedman HL, Lewis DW. Periodontal status of renal transplant patients receiving immunosuppressive therapy. *J Periodontol.* 1973;44(3):167-70.

Sekiguchi RT, Paixão CG, Saraiva L, Romito GA, Pannuti CM, Lotufo RF. Incidence of tacrolimus-induced gingival overgrowth in the absence of calcium channel blockers: a short-term study. *J Clin Periodontol.* 2007;34(7):545-50.

Seymour RA, Jacobs DJ. Cyclosporin and the gingival tissues. *J Clin Periodontol.* 1992;19(1):1-11.

Seymour RA, Smith DG. The effect of a plaque control programme on the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival changes. *J Clin Periodontol.* 1991;18(2):107-10.

Seymour RA, Smith DG, Turnbull DN. The effects of phenytoin and sodium valproate on the periodontal health of adult epileptic patients. *J Clin Periodontol.* 1985;12:413-9.

Shapiro R, Jordan M, Scantlebury V, Vivas C, Fung J, McCauley J, et al. A prospective, randomized trial of FK-506 in renal transplantation - a comparison between double- and triple-drug therapy. *Clin Transplant.* 1994;8(6):508-15.

Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand.* 1964;22:121-35.

Somacarrera ML, Hernandez G, Acero J, Moskow BS. Factors related to the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth in transplant patients. A longitudinal study. *J Periodontol.* 1994;65(7):671-5.

Starzl TE, Fung J, Jordan M, Shapiro R, Tzakis A, McCauley J, et al. Kidney transplantation under FK 506. *JAMA.* 1990;264(1):63-7.

Thomason JM, Ellis JS, Kelly PJ, Seymour RA. Nifedipine pharmacological variables as risk factors for gingival overgrowth in organ-transplant patients. *Clin Oral Invest.* 1997;1:35-9.

Thomason JM, Kelly PJ, Seymour RA. The distribution of gingival overgrowth in organ transplant patients. *J Clin Periodontol.* 1996;23:367-371.

Thomason JM, Seymour RA, Rice N. The prevalence and severity of cyclosporin and nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*. 1993;20(1):37-40.

Thorp M, DeMattos A, Bennett W, Barry J, Norman D. The effect of conversion from cyclosporine to tacrolimus on gingival hyperplasia, hirsutism and cholesterol. *Transplantation*. 2000;69(6):1218-20.

Tyldesley WR, Rotter E. Gingival hyperplasia induced by cyclosporin-A. *Br Dent J*. 1984;157(9):305-9.

Zadrazil J, Horak P, Zahalkova J, Strebl P, Horcicka V, Krejci K, et al. Improvement of cardiovascular risk factors and cosmetic side effects in kidney transplant recipients after conversion to tacrolimus. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2009;153(1):67-73.

Westhoff TH, van der Giet M. Tacrolimus in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16(7):1099-110.

APÊNDICE A – Termo de consentimento esclarecido para pesquisa clínica

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA - DISCIPLINA DE PERIODONTIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Este documento tem intenção de informar, esclarecer e obter sua autorização para participar da Pesquisa científica intitulada "Avaliação clínica do crescimento gengival induzido por Ciclosporina A e Tacrolimus em indivíduos transplantados renais. Estudo longitudinal." que será desenvolvida pelo Dr. Ricardo Takiy Sekiguchi, Dra. Caroline Gomes Paixão, Profa. Dra. Luciana Saraiva e pelo Prof. Dr. Roberto Fraga Moreira Lotufo.

Este estudo tem o objetivo de avaliar o crescimento gengival que ocorre em muitos pacientes devido aos medicamentos utilizados após o transplante renal. A importância da sua contribuição neste estudo é nos ajudar no conhecimento dos efeitos desses medicamentos na gengiva, uma vez que o (a) Sr. (Sra.) utilizará esses medicamentos receitados pelo médico após seu transplante renal para evitar a rejeição do novo órgão.

Para esta avaliação, o (a) Sr. (Sra.) será examinado por um cirurgião dentista especialista em gengiva nos seguintes períodos: antes do transplante, 1 mês, 3 meses, 6 meses após o transplante (4 consultas). Em todas as consultas será feito um exame dos dentes e da gengiva, serão realizadas instruções de escovação dental e uso do fio dental e ainda será realizado uma profilaxia (higienização profissional) dos dentes.

Todas as consultas serão realizadas na Clínica da APCD (Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas) - Regional Vila Mariana (localizada entre o metrô V. Mariana e o metrô Ana Rosa), Rua Diogo de Faria, 66 - Vila Mariana - São Paulo - SP, tel (11) 5904-6500.

O (a) Sr. (Sra.) não receberá compensação financeira por sua participação no estudo. Sua identidade será mantida em sigilo e o Sr. (Sra.) terá a liberdade de se recusar a participar ou de se retirar da pesquisa a qualquer momento que desejar, mesmo após ela ter sido iniciada, sem perda de qualquer benefício que esteja recebendo.

O (a) Sr. (Sra.) poderá esclarecer qualquer dúvida ou qualquer problema que surja entrando em contato com Ricardo Takiy Sekiguchi e Caroline Gomes Paixão.

Declaro ter sido esclarecido dos objetivos e riscos deste estudo e concordo em participar do mesmo.

Eu, _____, portador do documento
RG _____ nº _____. Residente
_____, número _____, Bairro _____
_____, na Cidade de _____, Estado
de _____, certifico que tendo lido as
informações contidas neste documento, e sido suficientemente
esclarecido(a) em todos os itens pelo Dr. Ricardo Takiy Sekiguchi, estou
plenamente de acordo com a realização da pesquisa. Assim, autorizo a
execução do trabalho de pesquisa exposto acima com a minha colaboração
espontânea.

Assinatura do participante: _____

Data: _____

Declaro ter obtido o consentimento livre e esclarecido do participante para meu estudo.

Assinatura: _____

Investigador principal: Dr. Ricardo Takiy Sekiguchi

ANEXO A – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FOU SP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA**PARECER nº 139/02**
Protocolo 135/02

Com base em parecer de relator, o Comitê de Ética em Pesquisa, **APROVOU** o protocolo de pesquisa ***"Avaliação clínica do crescimento gengival induzido por Ciclosporina A e Tacrolimus em indivíduos transplantados renais. Estudo longitudinal"***, de responsabilidade da pesquisador **Ricardo Takiy Sekiguchi**, sob orientação do Professor Doutor **Roberto Fraga Moreira Lotufo**.

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados a este Comitê relatórios referentes ao andamento da pesquisa em 11 de janeiro de 2003 e em 11 de julho de 2003. Ao término da pesquisa, cópia do trabalho deve ser encaminhada a este CEP.

São Paulo, 11 de julho de 2002

Profa. Dra. **Célia Regina Martins Leigado Rodrigues**
Coordenadora do CEP-FOUSP

ANEXO B - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Rim e Hipertensão – Universidade Federal de São Paulo

HOSPITAL DO RIM E HIPERTENSÃO

Fundação Oswaldo Ramos
Órgão Suplementar da UNIFESP-EPM

Utilidade Pública Federal, Decreto nº 95885 de 28/04/88
Utilidade Pública Estadual, Lei nº 8228 de 11/11/88
Utilidade Pública Municipal, Decreto nº 23659 de 10/04/87
Certificado de Entidade de Fins Filantrópicos - CNAS, Resolução nº 151 de 18/12/95

São Paulo, 09 de maio de 2005.

Ilmo. Sr.
Dr. Ricardo Takiy Sekiguchi

Ref.: Protocolo No. 089 intitulado “Avaliação Clínica do Crescimento Gengival induzido por Medicamentos Imunossupressores Ciclosporina A e Tacrolimus em Pacientes Transplantados Renais.”

Prezado Doutor,

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Rim e Hipertensão - Fundação Oswaldo Ramos está ciente e aprova a mudança do investigador principal do estudo supra citado, antes conduzido pela Dra. Luciana Safioti e que agora passa a ter como investigador principal o Dr. Ricardo Takiy Sekiguchi.

Reafirmamos também que este estudo foi aprovado em 31 de julho de 2002.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Osvaldo Kohlmann Junior
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital do Rim e Hipertensão
Fundação Oswaldo Ramos

ANEXO C – Ficha de anamnese- FOU SP

SAÚDE GERAL

1. Está em tratamento médico?	sim ( ) não ( )
2. Foi submetido a alguma cirurgia?	sim ( ) não ( )
3. Teve alguma destas doenças:	
• Hepatites	sim ( ) não ( )
• Tuberculose	sim ( ) não ( )
• Ataque Cardíaco	sim ( ) não ( )
• Diabetes	sim ( ) não ( )
• Febre Reumática	sim ( ) não ( )
4. Toma anticoagulante (AAS)?	sim ( ) não ( )
5. É fumante? Sim ( ) não ( ) Quantos?.....	
6. Pressão alta?	sim ( ) não ( )
7. Sofre dos rins ou bexiga?	sim ( ) não ( )
8. Tem com frequência algum tipo de hemorragia	sim ( ) não ( )
9. Aparecem manchas roxas no corpo com frequência	sim ( ) não ( )
10. Anemia?	sim ( ) não ( )
11. Tem alguma alergia?	sim ( ) não ( )
12. Alergia a quê?	sim ( ) não ( )
13. Já recebeu transfusão de sangue?	sim ( ) não ( )
14. Tem doença sexualmente transmissível (AIDS)	sim ( ) não ( )
15. Tem tonturas?	sim ( ) não ( )
16. Tem convulsões?	sim ( ) não ( )
17. Menstruação normal?	sim ( ) não ( )
18. Está grávida?	sim ( ) não ( )
19. Toma anticoncepcional?	sim ( ) não ( )
20. Está na menopausa?	sim ( ) não ( )
21. Medicamento em uso:	

PARTE ODONTOLÓGICA

1	Queixa do Paciente:	
2	Já teve feridas nos lábios ou língua que demoraram para sarar?	sim ( ) não ( )
3	Come muito doce? sim ( ) não ( ) Refrigerantes:	sim ( ) não ( )
4	Tem hábito de ranger ou apertar os dentes?	sim ( ) não ( )
5	Tem sangramento gengival?	sim ( ) não ( )
6	Tem dor nas gengivas?	sim ( ) não ( )
7	Tem dentes abalados?	sim ( ) não ( )
8	Quantas vezes por dia escova os dentes?	sim ( ) não ( )
9	Usa escova: dura ( ) média ( ) mole ( ) Pasta:	
10	Utiliza fio ou fita dental?	sim ( ) não ( )
11	Quantas vezes por dia?	
12	Usa outros métodos de limpeza?	sim ( ) não ( )
13	Quais?	
14	Bochechos? Sim ( ) não ( ) Qual?.....	
15	Já fez aplicação tópica de flúor?	sim ( ) não ( )

ANEXO D- Ficha dos parâmetros clínicos periodontais- FOU SP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – FACULDADE DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA
DISCIPLINAS DE PERIODONTIA

PACIENTE: _____ Nº: _____
 IDADE: _____ SEXO: _____ RAÇA: _____ DATA DO EXAME: ____/____/____

FICHA   INICIAL ( )   REAVALIAÇÃO ( )   FINAL ( )

UEC – MG PCS – SS NCI				
				VESTIBULAR
				PALATINA
UEC – MG PCS – SS NCI				
				LINGUAL
				VESTIBULAR
UEC – MG PCS – SS NCI				

Índice de Sangramento: ____ %

PSR