

**RICARDO TAKIY SEKIGUCHI**

**Avaliação clínica do crescimento gengival induzido por Ciclosporina-A ou Tacrolimus em indivíduos transplantados renais na ausência de bloqueadores de canais de cálcio: estudo prospectivo de 12 meses**

São Paulo  
2012

**RICARDO TAKIY SEKIGUCHI**

**Avaliação clínica do crescimento gengival induzido por Ciclosporina-A ou Tacrolimus em indivíduos transplantados renais na ausência de bloqueadores de canais de cálcio: estudo prospectivo de 12 meses**

**Versão Original**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o título de Doutor, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas.

Área de Concentração: Periodontia

Orientador: Prof. Titular Giuseppe Alexandre Romito

São Paulo  
2012

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 da Publicação  
Serviço de Documentação Odontológica  
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Sekiguchi, Ricardo Takiy

Avaliação clínica do crescimento gengival induzido por Ciclosporina-A ou Tacrolimus em indivíduos transplantados renais na ausência de bloqueadores de canais de cálcio: estudo prospectivo de 12 meses : [versão original] / Ricardo Takiy Sekiguchi; orientador Giuseppe Alexandre Romito. -- São Paulo, 2012.

50p. : il., tab., graf.; 30 cm.

Tese -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de Concentração: Periodontia. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

1. Ciclosporinas. 2. Gengiva. 3. Doenças periodontais. 4. Transplante de rim. I. Romito, Giuseppe Alexandre. II. Título.

Sekiguchi RT. Avaliação clínica do crescimento gengival induzido por Ciclosporina-A ou Tacrolimus em indivíduos transplantados renais na ausência de bloqueadores de canais de cálcio: estudo prospectivo de 12 meses. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências Odontológicas.

Aprovado em: / /2012

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Dedico este trabalho a meus pais **NATÁLIA e KINJIRO**, meu irmão **FÁBIO** e sua esposa **CLÁUDIA**, minha irmã **LARA** e minha noiva **LIVIA** e sua família, que me deram todo suporte necessário para atingir meus objetivos. Espero um dia retribuir todo carinho que recebi. Amo muito todos vocês.

Dedico aos meus avós (*in memoriam*) **UME SEKIGUCHI, YONEKICHI SEKIGUCHI, YASUTAMI TAKIY** e **MITIE TAKIY**, que corajosamente imigraram para o Brasil, deixando familiares e amigos no Japão, com o sonho de permitir que seus filhos e netos tivessem acesso a uma educação que não seria possível em sua terra natal naquele momento. Vocês são verdadeiros exemplos de vida!

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Titular **GIUSEPPE ALEXANDRE ROMITO**, que me acolheu de braços abertos em um momento muito delicado. De maneira sempre clara e objetiva, que lhe é bastante característica, me motivou e liderou em todos os momentos necessários. Muito obrigado pelas críticas, elogios e incentivos que me permitiram crescer durante o curso.

Ao Prof. Dr. **ROBERTO FRAGA MOREIRA LOTUFO** (*in memoriam*), pelo grande exemplo de dedicação, perseverança e alegria demonstrada durante todo convívio dentro e fora da Faculdade. Levarei para sempre todos os ensinamentos deste grande Mestre.

À mestre **CAROLINE GOMES PAIXÃO**, pela amizade, colaboração e dedicação no desenvolvimento deste trabalho. Passamos juntos por momentos de alegrias e angústias que não serão esquecidos jamais. Pode contar comigo sempre.

À Profa. Dra. **LUCIANA SARAIVA**, pelo exemplo de esforço e comprometimento em tudo que faz. A confiança depositada e seu apoio foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. **CLÁUDIO MENDES PANNUTI**, não apenas pela ajuda na análise e interpretação estatística, mas por todas as contribuições e sugestões durante o estudo.

Ao Prof. Dr. **JOÃO BATISTA CÉSAR NETO** e ao Mestre **IVAN MUNHOZ PASIN** pelos incentivos passados durante esse período. As diversas situações pelas quais passamos, e a maneira como as solucionamos me traz a certeza de que nossa amizade está em primeiro plano. Obrigado!

À Profa. Dra. **MARINELLA HOLZHAUSEN** pelo exemplo de dedicação e seriedade demonstrada desde o primeiro dia em sua nova "casa".

Aos Professores da Disciplina de Periodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, **FRANCISCO E. PUSTIGLIONI, GIORGIO DE MICHELI, LUIZ ANTONIO PUGLIESE ALVES LIMA, MARCO ANTONIO PAUPÉRIO GEORGETTI, KOTO NAKAE, CESÁRIO ANTÔNIO DUARTE, MARINA CLEMENTE CONDE** pela oportunidade de aprender, pela amizade e convivência científica compartilhada.

Ao Dr. **JOSÉ OSVALDO MEDINA-PESTANA** e ao Dr. **HÉLIO TEDESCO SILVA JR**, da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo, pela oportunidade de trabalhar nesta instituição que sempre me acolheu muito bem.

Aos colegas e "agregados" da Turma FOUSP 85, que sabem levar a vida com muito bom humor, e também com muito suor e dedicação em suas carreiras. **JON, RENATA, FABIO "CHUPS", RACHEL, LÉO, JÚ, DANIEL, ÉRICA, EDÚ, PAULINHA, FABIÃO, GUS, DRI, GUIZÃO, JÚ, RAPHA e GUIGA**. Obrigado pelo incentivo e compreensão durante esses anos.

Aos meus colegas de pós graduação, **CARLA, CÁSSIA, FÁBIO, GIOVANE, HSU, PRISCILA, VALÉRIA, VANESSA e VERÔNICA**, por todos os momentos que passamos juntos no mocó e no Pirajá.

À equipe do Hospital do Rim e Hipertensão, Dra. **MARIA LÚCIA S. VAZ, CARMEN R. PUJOL, LUCIANE C. DE SOUZA e SIDNEY PEDRO**, pela atenção e ajuda na pesquisa.

Às bibliotecárias, **MARIA CLÁUDIA PESTANA e GLAUCI ELAINE DAMASIO FIDELIS**, pelas correções na formatação deste trabalho.

À **FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO**, que auxiliou financeiramente e possibilitou a realização deste trabalho (FAPESP – processo nº 04/13167-1).



## RESUMO

Sekiguchi RT. Avaliação clínica do crescimento gengival induzido por Ciclosporina-A ou Tacrolimus em indivíduos transplantados renais na ausência de bloqueadores de canais de cálcio: estudo prospectivo de 12 meses [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2012. Versão Original.

O crescimento gengival é um efeito colateral comum nos indivíduos que recebem transplante de órgão e estão sob terapia imunossupressora. O objetivo deste estudo foi avaliar prospectivamente a ocorrência e severidade do crescimento gengival induzido pelo tacrolimus ou ciclosporina-A, na ausência de bloqueadores de canais de cálcio em indivíduos transplantados renais. Participaram do estudo 64 indivíduos que passaram por cirurgia de transplante e receberam ciclosporina (n=33) ou tacrolimus (n=31) como droga imunossupressora principal. Eles foram avaliados em 5 momentos: pré-transplante, 1, 3, 6 e 12 meses após transplante. Em todas as avaliações foram coletados dados demográficos e parâmetros clínicos periodontais (distância da margem gengival à junção cimento-esmalte, profundidade clínica de sondagem, nível clínico de inserção, índice de placa, sangramento à sondagem, e crescimento gengival). O valor médio de crescimento gengival no grupo ciclosporina foi maior que no grupo tacrolimus após 1 ( $p=0,04$ ), 3 ( $p=0,001$ ), 6 ( $p=0,007$ ) e 12 meses ( $p=0,001$ ). O crescimento gengival clinicamente significativo foi observado em 30,3% (10 sujeitos) no grupo ciclosporina e 12,9% (4 sujeitos) no grupo tacrolimus após o período de 12 meses. Porém, essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p=0,56$ ). Concluímos que apesar de não ter sido encontrada diferença significativa na ocorrência de crescimento gengival clinicamente significativo, a severidade no grupo ciclosporina foi maior que no grupo tacrolimus após 12 meses de terapia imunossupressora.

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

## ABSTRACT

Sekiguchi RT. Clinical evaluation of the gingival overgrowth induced by Ciclosporine-A or Tacrolimus in kidney transplant recipients in the absence of calcium channel blockers: a 12-month prospective study [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2012. Versão Original.

Gingival overgrowth (GO) is a common side effect in recipients of organ transplants that are under immunosuppressive therapy. The aim of this study was to assess prospectively the occurrence and severity of gingival overgrowth induced by tacrolimus (Tcr) or ciclosporin A (CiA), in the absence of calcium channel blockers, in renal transplant patients. Sixty-four individuals undergoing transplantation received as the main immunosuppressant CiA (n=33) or Tcr (n=31). They were assessed at five time intervals: pre-transplant, 1, 3, 6, and 12 months after transplant. Demographic data and periodontal clinical parameters (cement-enamel junction to the gingival margin, probing depth, clinical attachment level, plaque index, bleeding on probing, and GO) were measured at all time intervals. The mean GO scores in CiA group were higher than Tcr group after 1 ( $p=0.04$ ), 3 ( $p=0.001$ ), 6 ( $p=0.007$ ) and 12 months ( $p=0.001$ ). A clinically significant GO was observed in 30.3% (10 subjects) in CiA group, and 12.9% (4 subjects) in Tcr group after 12 months. However, this difference was not significant ( $p=0.56$ ). Although there was no significant difference in the occurrence of clinically significant GO, the severity in CiA group was higher than in Tcr group after 12 months of immunosuppressive therapy.

Keywords: Ciclosporin. Tacrolimus. Gingival overgrowth. Periodontitis.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 4.1 - Ilustração da avaliação do crescimento gengival em relação ao eixo vertical.....29
- Figura 4.2 - Ilustração da avaliação do crescimento gengival com relação ao eixo horizontal.....29

## LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 - Dados demográficos .....	31
Tabela 5.2 - Comparação do crescimento gengival entre grupos CsA e tacrolimus ao longo do estudo.....	32
Tabela 5.3 - Comparação dos parâmetros JEC-MG, PCS e NCI entre os grupos CsA e Tcr ao longo do estudo.....	32
Tabela 5.4 - Comparação dos índices IP e SS entre os grupos CsA e Tcr ao longo do estudo .....	35
Tabela 5.5 - Distribuição dos sujeitos de pesquisa de acordo com o grupo e a presença de crescimento gengival clinicamente significativo .....	35
Tabela 5.6 - Comparação dos IP e SS entre sujeitos que apresentaram crescimento gengival clinicamente significativo (CS) e aqueles que não apresentaram crescimento gengival clinicamente significativo (NCS), independentemente do regime de imunossupressão.....	36
Tabela 5.7 - Comparação das concentrações e dosagens dos imunossupressores entre os sujeitos que apresentaram crescimento gengival clinicamente significativo (CS) e aqueles que não apresentaram crescimento gengival clinicamente significativo (NCS) ao longo do estudo.....	37

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
APCD	Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas
CsA	Ciclosporina-A
CAL	“Clinical attachment level”
CCB	Bloqueadores de canais de cálcio
CCI	Coefficiente de correlação intraclasse
CG	Crescimento gengival
CiA	"Ciclosporin"
CS	Clinicamente significativa
DP	Desvio padrão
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
GO	“Gingival overgrowth”
IG	Índice Gengival
IP	Índice de Placa bacteriana
JEC-MG	Distância da junção esmalte-cimento à margem gengival
mg	miligrama
mL	mililitro
mm	milímetro
NCI	Nível clínico de inserção
NCS	Não clinicamente significativa
ng	nanograma
PCS	Profundidade clínica de sondagem
PI	“Plaque index”

PD	“Probing depth”
SS	Sangramento à sondagem
Tcr	Tacrolimus
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo

## LISTA DE SÍMBOLOS

% porcentagem

\* Significa diferença estatisticamente significativa

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	15
2 REVISÃO DA LITERATURA .....	17
3 PROPOSIÇÃO .....	21
4 MATERIAL E MÉTODOS .....	22
5 RESULTADOS.....	27
6 DISCUSSÃO .....	35
7 CONCLUSÕES .....	38
REFERÊNCIAS.....	39
APÊNDICE.....	47
ANEXOS .....	49



## 1 INTRODUÇÃO

O número de cirurgias de transplantes de órgãos realizados no mundo aumentou consideravelmente na última década (Shimazono, 2007; Horvat et al., 2009). No Brasil, de acordo com a Associação de Brasileira de Transplantes de Órgãos, foram realizados 3.780, 4.259 e 4.630 transplantes de rim nos anos de 2008, 2009 e 2010, respectivamente (Neto, 2010). Um dos motivos para tal crescimento foi o desenvolvimento das drogas imunossupressoras como a Ciclosporina-A e o Tacrolimus que evitam a rejeição do novo órgão pelo organismo que o recebe (Burke et al., 1994). Entretanto, uma série de efeitos colaterais induzidos por esses imunossupressores passaram a ser relatados, como nefrotoxicidade, indução de estado diabético, neurotoxicidade (Starzl et al., 1990) e crescimento gengival (James et al., 2001; Greenberg et al., 2008; Paixão et al., 2011). O crescimento gengival (CG) é o efeito colateral mais importante que pode ocorrer na cavidade oral e, algumas vezes, se estende à coroa do dente podendo interferir na mastigação, oclusão, fonética, estética e em casos mais graves, pode gerar distúrbios psicológicos ao indivíduo (James et al., 2000a).

A CsA é um polipeptídeo cíclico produzido pelos fungos *Trichoderma polysporum* e *Cylindrocarpon lucidu* e utilizado como principal agente imunossupressor em pacientes com órgãos transplantados (Bader et al., 1998; Hernández et al., 2000). A ocorrência de efeitos indesejáveis da CsA nos tecidos gengivais foi inicialmente observada por Rateitschak-Plüss et al. (1983) e sua prevalência varia entre 12,5% a 84,6% (Pernu et al., 1992; Thomason et al., 1993; Somacarrera et al., 1994; Romito et al., 2004).

O tacrolimus (previamente conhecido como FK 506), é um macrolídeo descoberto em 1984, produzido pela fermentação da bactéria *Streptomyces tsukubaensis* (Kino et al., 1987). Ele tem sido empregado com sucesso na última década para prevenir a rejeição de transplantes renais, hepáticos e cardíacos e é considerado um agente imunossupressor alternativo à CsA (James et al., 2000a; Margreiter et al., 2005).

A maior parte dos efeitos colaterais induzidos pelo uso de CsA ou tacrolimus tem sido considerada semelhante, como a nefrotoxicidade e a neurotoxicidade. Entretanto, quando se trata de crescimento gengival ainda há controvérsias. Ellis et

al. (2004) relataram a ocorrência deste efeito colateral com a utilização do tacrolimus, ainda que com frequência e severidade menor do que à atribuída para os que utilizaram CsA. Todavia, a maior parte dos estudos sugeriram que o tacrolimus não provoca crescimento gengival (Cox; Freese, 1996; Shield et al., 1997).

Diversos estudos tentaram encontrar associação entre o crescimento gengival em indivíduos transplantados que utilizam drogas imunossupressoras e níveis de placa bacteriana (McGaw et al., 1987; Seymour; Smith, 1991), presença de doença periodontal, dosagem e duração da terapia, concentração plasmática da droga (Seymour; Jacobs, 1992) e suscetibilidade genética (Drozdik et al., 2005; Cota et al., 2010). Entretanto, a influência individual de cada um destes fatores ainda é desconhecida (Seymour, 2006).

Portanto, ainda existem muitas perguntas não respondidas sobre a exata patogênese do crescimento gengival. Além disso, grande parte dos estudos são transversais, impedindo estabelecimento de causalidade. Como o número de indivíduos que fazem uso destas medicações está aumentando, é importante compreender melhor sobre os fatores que podem estar associados com o crescimento gengival, bem como identificar as alterações gengivais a longo prazo decorrentes do uso dessas drogas.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

A ciclosporina-A (CsA), 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 de rejeição de transplantes e também no tratamento de doenças auto-imunes. Segundo os autores, essa droga foi obtida por meio da fermentação de dois fungos (*Trichoderma polysporum* e *Cylindrocarpon lucidu*) e seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido, mas há evidências que a CsA diminui a produção de interleucina-2 nas células T ativadas ao se ligar à imunofilina (ciclofilina) intracelular, interferindo na ação da calcineurina, que inibe a translocação nuclear dos linfócitos-T ativados (Tedesco; Haragsim, 2012). Além disso, um fato muito importante é que as doses suficientes para suprimir as funções dos linfócitos T pouco influenciam, ou não influenciam as funções dos linfócitos B, deixando o indivíduo parcialmente imunossuprimido (Daley; Wysocki, 1984).

Calne et al. (1981) realizaram o primeiro estudo utilizando a CsA com finalidade de evitar a rejeição de um transplante renal em humanos. A partir dos resultados deste estudo, muitos hospitais em todo o mundo passaram a utilizar a CsA para praticamente todos os tipos de transplante de órgãos. Com o crescente uso desse medicamento, foi também possível observar seus efeitos colaterais, como nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, tremores, hirsutismo, desenvolvimento de linfomas e crescimento gengival. Tyldesley e Rotter (1984) notaram que o efeito colateral mais significativo era a nefrotoxicidade, particularmente no transplantado renal.

Na Periodontia, um assunto que vem sendo estudado há algumas décadas é o crescimento gengival derivado do uso de CsA. Rateitschak-Plüss et al. (1983) foram os primeiros a relatar o crescimento gengival induzido pelo uso de CsA.

Segundo Somacarrera et al. (1994) e Bader et al. (1998), o crescimento gengival pode ocorrer tanto na região anterior quanto na posterior, mas na maioria dos casos a severidade é maior nas áreas interproximais da região anterior e com maior frequência nas faces vestibulares.

As análises histológicas dos tecidos gengivais que sofreram aumento apresentava as seguintes características: presença de uma subpopulação de fibroblastos caracterizados por uma produção elevada de colágeno (Rateitschak-

Plüss et al., 1983; Wysocki et al., 1983); presença de tecido conjuntivo bastante vascularizado (Rateitschak-Plüss et al., 1983; Wysocki et al., 1983; Rostock et al., 1986; Mariani et al., 1996); presença de infiltrado inflamatório crônico (Deliliers et al., 1986); e presença abundante de substância fundamental amorfa no tecido conjuntivo (Mariani et al., 1993; Mariani et al., 1996).

A prevalência de crescimento gengival em indivíduos imunossuprimidos varia entre 12,5% a 84,6% (Pernu et al., 1992; Somacarrera et al., 1994; Romito et al., 2004). A grande variação nos resultados dos estudos se deve às diferentes técnicas e aos métodos empregados para mensurar o crescimento gengival. Dentre os estudos que utilizaram uma metodologia semelhante ao estudo atual, foi observado crescimento gengival com variação entre 20% a 30% (Seymour et al., 1987; Thomason et al., 1993; Costa et al., 2006; Sekiguchi et al., 2007; Paixão et al., 2011).

Muitos autores tentaram relacionar o crescimento gengival derivado do uso de ciclosporina-A com a sua dosagem (Daley et al., 1986; Somacarrera et al., 1994), concentração sérica da droga (Wysocki et al., 1983; McGaw et al., 1987; Somacarrera et al., 1994), duração da terapia imunossupressora (Boltchi et al., 1999), presença de irritantes locais como biofilme bacteriano e cálculo (McGaw et al., 1987; Seymour e Smith, 1991; Costa et al., 2006), idade do hospedeiro, mas até a presente data não há um consenso sobre o desencadeamento desse efeito colateral (Seymour et al., 2000; Ellis et al., 2004; Thomason et al., 2005).

Devido a grande controvérsia envolvendo a etiologia do crescimento gengival induzido pela ciclosporina-A, Seymour e Smith (1991) investigaram a eficácia do controle de placa bacteriana com finalidade de prevenir o crescimento gengival. Seis meses após o início do estudo, foi observado em ambos grupos a presença de crescimento gengival. Foi concluído que a atenção com o acúmulo de placa bacteriana e a remoção de irritantes locais gera benefícios para a saúde gengival, mas apenas essas medidas não são capazes de prevenir o crescimento da gengiva. Os autores sugeriram que a etiologia do crescimento gengival induzido por CsA seria multifatorial.

A variação nas respostas dos tecidos gengivais após uso de CsA passou então a ser atribuído aos fatores genéticos. Diversos estudos tentaram correlacionar a presença de CG com polimorfismos genéticos e os resultados são diversos. Associações significativas foram relatadas para polimorfismos do gene da

interleucina 1-A (Bostanci et al., 2006), do gene MDR1 codificador da glicoproteína-P (De Iudicibus et al., 2008), do gene do fator de crescimento tumoral- $\beta$  (Radwan-Oczko et al., 2006). Porém, outros autores não demonstraram correlação entre o CG e o polimorfismo do gene MDR1 codificador da glicoproteína-P (Drozdziak et al., 2004), e do gene da interleucina 6 (Drozdziak et al., 2005; Cota et al., 2010).

Na década de 90, um novo imunossupressor foi introduzido no mercado e a área odontológica passou a estudar seus efeitos colaterais. O FK 506 ou tacrolimus vem sendo bastante estudado, principalmente devido aos resultados de estudos clínicos que mostraram ausência ou pequena associação dessa droga com a presença de alteração nos tecidos gengivais.

O tacrolimus é um antibiótico macrolídeo descoberto em 1984 por um laboratório de Tsukuba, no Japão, e se mostrou um imunossupressor bastante eficiente. Essa droga é produzida pela fermentação da bactéria *Streptomyces tsukubaensis*, também é um inibidor da calcineurina e é considerada 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).

Este agente imunossupressor tem sido empregado com sucesso nas últimas décadas para prevenir rejeição de órgãos em transplantados renal, hepático e cardíaco, e demonstrou eficácia comprovada como terapia primária e terapia de resgate em transplantes renais e hepáticos (James et al., 2001). Cox e Freese (1996) relataram superioridade do tacrolimus sobre a CsA na prevenção da rejeição de órgãos. Além disso, alguns efeitos colaterais comuns da CsA, como nefrotoxicidade e neurotoxicidade, também foram induzidos pelo uso de tacrolimus, mas em menor grau (Starzl et al., 1990; Uemoto et al., 1993). O hirsutismo, em contrapartida, não parece estar associado a esta nova droga (Cox e Freese, 1996).

Os estudos que observaram os efeitos colaterais do tacrolimus na cavidade bucal apresentaram resultados controversos. Parte dos estudos não relatou qualquer tipo de alteração nos tecidos gengivais, e sugeriu que o tacrolimus seria uma opção alternativa para indivíduos susceptíveis ao desenvolvimento de crescimento gengival induzido por CsA (Armitage et al., 1993; Asante-Korang et al., 1996; James et al., 2001).

No entanto, Shapiro et al. (1994), Shield et al. (1997), Chu et al. (2000), Oettinger-Barak et al. (2001), Ellis et al. (2004) e Paixão et al. (2011) observaram a ocorrência de CG após a utilização do tacrolimus, ainda que com frequência menor do que à atribuída ao uso de CsA.

Alguns estudos relataram a diminuição ou resolução do crescimento gengival após substituição da CsA pelo tacrolimus em transplantados renais e hepáticos que apresentavam sinais de rejeição do novo órgão (Budde et al., 1996; Bader et al., 1998; James et al., 2000a; Thorp et al., 2000; Hernández et al., 2000).

Devido aos resultados controversos encontrados na literatura e ao fato de a grande maioria dos estudos serem transversais, a realização de estudos prospectivos ajudariam a avaliar as possíveis alterações das características gengivais de indivíduos sob utilização de CsA ou tacrolimus.

### 3 PROPOSIÇÃO

Este estudo tem como objetivos:

- Avaliar e comparar a ocorrência de crescimento gengival associado à administração de dois protocolos imunossupressores contendo ciclosporina-A, azatioprina e prednisolona ou tacrolimus, azatioprina e prednisolona, em indivíduos transplantados renais que não fazem uso de bloqueadores de canais de cálcio durante o período de 12 meses.
- Comparar os dois grupos estudados quanto ao momento em que se inicia o crescimento gengival. Para isso, foram estabelecidos cinco momentos de avaliação: pré-transplante, 30 dias, 90 dias, 180 dias e 365 dias após o transplante renal;
- Avaliar a correlação entre a presença de biofilme dental e o crescimento gengival;
- Avaliar a influência da concentração de CsA no sangue, da concentração sérica de Tacrolimus, e da dosagem diária de azatioprina e da prednisolona utilizados, no desenvolvimento de crescimento gengival;
- Avaliar as possíveis alterações dos parâmetros clínicos periodontais ao longo do estudo.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Casuística

Este estudo foi 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).

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 solicitada a assinatura do mesmo (Apêndice A).

Foram avaliados 88 indivíduos que realizam 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 a seguir.

Ambos os grupos foram avaliados em cinco momentos: antes do transplante renal (momento 1), 30 dias após o transplante (momento 2), 90 dias após transplante (momento 3), 180 dias após transplante (momento 4), e 365 dias após transplante (momento 5).

### 4.2 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. O **Grupo CsA** consistiu de 34 indivíduos que receberam o protocolo triplice de imunossupressão com ciclosporina-A, azatioprina e prednisolona, e o **Grupo tacrolimus** consistiu de 31 indivíduos que receberam um protocolo triplice de imunossupressão com tacrolimus, azatioprina e prednisolona.



## **4.3 Método**

### 4.3.1 Critérios de elegibilidade

#### **Critérios de inclusão**

Foram incluídos no estudo indivíduos com idade acima de 18 anos, de ambos os sexos e que apresentavam no mínimo seis dos doze dentes anteriores das duas arcadas, sem sinais clínicos e radiográficos de periodontite (Albandar et al., 1999).

Além disso, foi considerado como intervalo máximo entre a avaliação do momento pré-transplante e a realização do transplante, o período de 15 dias. Os indivíduos que ultrapassavam esse período eram reavaliados novamente para que estivessem dentro do período de 15 dias.

#### **Critérios de exclusão**

Foram excluídos do estudo todos os indivíduos fumantes, e que no momento pré-transplante apresentavam 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.

### 4.3.2 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 único examinador treinado, calibrado e cego para o grupo a que pertencia cada sujeito. Os parâmetros clínicos foram mensurados em seis sítios dos dentes (disto-vestibular, centro-vestibular, méso-vestibular, disto-lingual, centro-lingual e

mésio-lingual), com uma sonda periodontal manual milimetrada (Hu-Friedy – PCPUNC nº15) e registrados nas fichas utilizadas pela Disciplina de Periodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Os parâmetros clínicos periodontais 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 et al. (1985) (CG): 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 de 100. Por isso, o valor encontrado em cada indivíduo foi expresso em porcentagem.

A reprodutibilidade das mensurações foi calculada antes do início do estudo e durante o estudo, por meio de exames clínicos periodontais repetidos. Foi calculado o coeficiente de correlação intraclasse (CCI) para as seguintes variáveis: JEC-MG, PCS e GO. A reprodutibilidade das variáveis IP e SS foi calculada pelo índice Kappa. A concordância entre as mensurações repetidas foi alta (CCI  $\geq 0,85$ ; Kappa  $\geq 0,85$ ) para todas as variáveis.

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

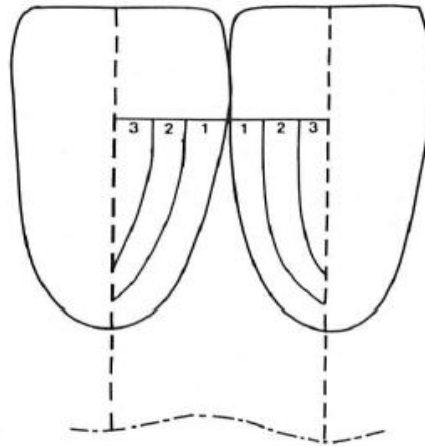


Figura 4.1 – Ilustração da avaliação do crescimento gengival com relação ao eixo vertical (Seymour et al., 1985)

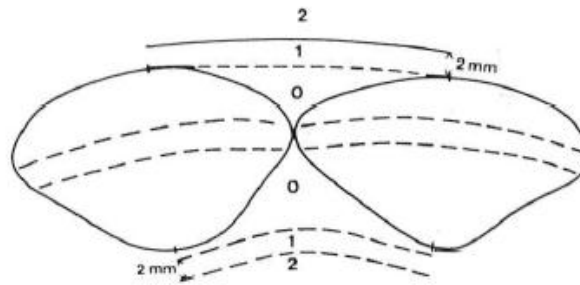


Figura 4.2 - Ilustração da avaliação do crescimento gengival com relação ao eixo horizontal (Seymour et al., 1985)

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

Os mesmos procedimentos de exame clínico foram realizados nos momentos 30 dias, 3 meses, 6 meses e 12 meses 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 pedra pomes.

#### 4.3.3 análise estatística

Inicialmente, as médias das variáveis JEC-MG, PCS, NCI, IP e SS foram calculadas por sujeito. O crescimento gengival foi calculado como uma porcentagem. Os grupos CsA e Tcr foram comparados com relação à média de idade e às variáveis acima descritas, ao longo do estudo, em cinco momentos determinados (pré-transplante, 30 dias, 3 meses, 6 meses e 12 meses após o transplante). O teste Kolmogorov-Smirnov e o teste Levene foram utilizados para verificar a aderência dos dados à curva de normalidade, e a homogeneidade de variância dos mesmos, respectivamente. A análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas foi utilizada para comparar as médias dos grupos ao longo do estudo e entre os grupos. O teste *post-hoc* de Newman-Keuls foi utilizado para comparações múltiplas.

Nos casos em que a distribuição era não normal ou as variâncias não eram homogêneas, o teste utilizado para comparar as médias de dois grupos para cada momento foi o teste Mann-Whitney. O teste de chi-quadrado verificou as associações entre variáveis categóricas (gênero) e o teste de McNemar verificou se houve mudança na frequência de indivíduos com crescimento gengival clinicamente significativo ao longo do estudo. O teste exato de Fisher foi utilizado para verificar se havia diferença entre os grupos com crescimento gengival CS.

A correlação entre o crescimento gengival após 12 meses e outras variáveis foi analisada pelo coeficiente de correlação de Pearson.

Todos os testes levaram em consideração um nível de 5% para rejeitar a hipótese nula.

## 5 RESULTADOS

Inicialmente, 88 indivíduos foram incluídos no estudo. Destes, 12 desistiram antes de completar 3 meses de estudo devido a dificuldade de se locomover até o local do exame clínico utilizando transporte público. Dez indivíduos foram excluídos durante o estudo por terem utilizado nifedipina após o transplante, e dois indivíduos tiveram o imunossupressor modificado durante o estudo e também foram excluídos.

Os 64 sujeitos remanescentes foram avaliados desde o momento pré-transplante até 12 meses de pós transplante. Os dados demográficos apresentados na tabela 5.1 indicam que não houve diferença significativa para a Idade ( $p=0,82$ ) e gênero ( $p=0,80$ ) entre os grupos CsA e Tcr.

Tabela 5.1 - Dados demográficos

Características	Grupo CsA (n=33)	Grupo Tcr (n=31)	<i>p</i>
Idade (anos)			
Média ± DP	40,2 ± 10,7	38,8 ± 12,2	0.82 (teste <i>t</i> )
Mínimo e máximo	22 a 57	21 a 60	
Gênero			
Masculino (n [%])	17 (51)	16 (51)	0.80 (chi-quadrado)
Feminino (n [%])	16 (49)	15 (49)	

A tabela 5.2 mostra que o grupo CsA apresentou média de crescimento gengival maior que o grupo Tcr após um mês ( $p=0,04$ ), três meses ( $p=0,001$ ), seis meses ( $p=0,007$ ) e 12 meses ( $p=0,001$ ).

Com relação às médias dos parâmetros clínicos periodontais (JEC-MG, PCS e NCI), não houve diferença significativa entre os grupos CsA e Tcr em nenhum momento do estudo. Contudo, foram observadas diferenças significantes no grupo CsA ao longo do estudo. Entre o pré-transplante e 12 meses após o transplante, a média de JEC-MG diminuiu ( $p<0,001$ ), a de PCS aumentou ( $p=0,003$ ) e a de NCI diminuiu ( $p<0,001$ ). Não foram observadas alterações significativas no grupo Tcr ao longo do período de observação (Tabela 5.3).

Houve redução significativa na média de sangramento à sondagem do grupo CsA entre o pré-transplante e três meses ( $p=0,01$ ), e pré-transplante e seis meses

( $p=0,01$ ). Já para o grupo Tcr, houve redução significativa na média de SS entre pré-transplante e um mês ( $p=0,004$ ), pré-transplante e três meses ( $p<0,001$ ), pré-transplante e seis meses ( $p<0,001$ ), e pré-transplante e 12 meses ( $p<0,001$ ). Porém, não houve diferença significativa entre os grupos durante todo o estudo (Tabela 5.4).

Tabela 5.2 - Comparação do crescimento gengival entre os grupos CsA e Tacrolimus ao longo do estudo

Parâmetro clínico	Grupo	Pré-transplante (Média ± DP)	30 dias (Média ± DP)	3 meses (Média ± DP)	6 meses (Média ± DP)	12 meses (Média ± DP)
CG (%)	CsA (n=33)	0,00 <sup>A,B,C,D</sup> ± 0,00	7,18 <sup>A,E,F,G</sup> ± 12,07	13,93 <sup>B,E</sup> ± 16,42	15,33 <sup>C,F</sup> ± 17,30	16,93 <sup>D,G</sup> ± 17,91
	Tcr (n=31)	0,00 <sup>A,B,C</sup> ± 0,00	0,00 <sup>D,E,F</sup> ± 0,00	5,80 <sup>A,D</sup> ± 11,35	6,45 <sup>B,E</sup> ± 11,51	7,51 <sup>C,F</sup> ± 12,12
	<i>p</i>	1,00	0,04*	0,001*	0,007*	0,001*

Foi utilizado teste Newman-Keuls. DP: Desvio padrão

Mesmas letras na linha quer dizer diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). \* Significa diferença estatisticamente significativa entre os grupos CsA e Tcr

Tabela 5.3 - Comparação dos parâmetros JEC-MG, PCS e NCI entre os grupos CsA e Tcr ao longo do estudo

Parâmetros clínicos	Grupos	Pré-transplante (Média ± DP)	30 dias (Mean ± SD)	3 meses (Média ± DP)	6 meses (Média ± DP)	12 meses (Média ± DP)
JEC-MG (mm)	CsA (n=33)	0,32 <sup>A,B,C</sup> ± 0,42	0,25 <sup>D</sup> ± 0,44	0,11 <sup>A</sup> ± 0,73	0,05 <sup>B</sup> ± 0,80	-0,02 <sup>C,D</sup> ± 0,90
	Tcr (n=31)	0,22 ± 0,31	0,16 ± 0,30	0,11 ± 0,31	0,10 ± 0,31	0,09 ± 0,33
	<i>p</i>	0,73	0,78	0,99	0,90	0,65
PCS (mm)	CsA (n=33)	1,91 <sup>A,B,C</sup> ± 0,34	1,92 <sup>D,E,F</sup> ± 0,36	2,00 <sup>A,D</sup> ± 0,57	2,00 <sup>B,E</sup> ± 0,48	2,04 <sup>C,F</sup> ± 0,53
	Tcr (n=31)	1,77 ± 0,40	1,74 ± 0,36	1,80 ± 0,32	1,81 ± 0,33	1,81 ± 0,33
	<i>p</i>	0,67	0,66	0,48	0,28	0,31
NCI (mm)	CsA (n=33)	2,24 <sup>A,B,C</sup> ± 0,59	2,17 <sup>D,E</sup> ± 0,54	2,12 <sup>A</sup> ± 0,55	2,05 <sup>B,D</sup> ± 0,61	2,01 <sup>C,E</sup> ± 0,66
	Tcr (n=31)	2,00 ± 0,46	1,91 ± 0,44	1,92 ± 0,41	1,92 ± 0,42	1,90 ± 0,43
	<i>p</i>	0,45	0,50	0,65	0,75	0,95

Foi utilizado teste Newman-Keuls. DP: Desvio padrão

Mesmas letras na mesma linha quer dizer que existe diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). \* Significa diferença estatisticamente significativa entre os grupos CsA e Tcr

A tabela 5.4 mostra que houve redução significativa da média de IP para ambos grupos ao longo do estudo. De acordo com o teste de Newman-Keuls, ambos grupos apresentaram redução entre o pré-transplante e um mês ( $p < 0,001$ ), pré-transplante e três meses ( $p < 0,001$ ), pré-transplante e seis meses ( $p < 0,001$ ), e pré-transplante e 12 meses ( $p < 0,001$ ). Além disso, foi observado que o grupo CsA apresentou média de IP significativamente maior que o grupo Tcr apenas no pré-transplante ( $p = 0,001$ ).

Para comparar a ocorrência de crescimento gengival clinicamente significativo, os sujeitos de cada grupo foram classificados de acordo com a presença (CS) ou ausência (NCS) do crescimento clinicamente significativo. Após 12 meses, dez sujeitos (30,3%) do grupo CsA apresentaram crescimento gengival CS comparado a quatro sujeitos (12,9%) do grupo Tcr. Esta diferença não foi significativa ( $p = 0,56$ ) como mostra a tabela 5.5.

A tabela 5.6 mostra uma análise do IP e do SS, comparando os indivíduos que apresentaram crescimento gengival clinicamente significativo com aqueles que não apresentaram crescimento clínico significativo após 12 meses, sem levar em consideração o regime de imunossupressão. O grupo CS apresentou média de IP significativamente maior que o grupo NCS nos momentos: pré-transplante ( $p = 0,001$ ), três meses ( $p = 0,04$ ), seis meses ( $p = 0,001$ ), e 12 meses ( $p = 0,001$ ). O grupo CS também apresentou média de SS significativamente maior que o grupo NCS nos momentos: três meses ( $p = 0,04$ ), seis meses ( $p = 0,002$ ), e 12 meses ( $p = 0,002$ ).

A análise da concentração e dosagem das drogas imunossupressoras que fazem parte da terapia tríplice estão apresentadas na tabela 5.7. Nesta tabela, os grupos CsA e Tcr foram divididos conforme a presença ou ausência do CS e foram realizadas comparações entre os subgrupos. Avaliando o grupo CsA, o subgrupo CS apresentou concentração média de CsA no sangue significativamente maior que o subgrupo NCS nos momentos: um mês ( $p < 0,001$ ), três meses ( $p < 0,001$ ), seis meses ( $p = 0,003$ ), e 12 meses ( $p = 0,03$ ). A dosagem de azatioprina no subgrupo CS foi significativamente menor nos momentos: três meses ( $p = 0,03$ ), seis meses ( $p = 0,002$ ), e 12 meses ( $p = 0,01$ ). Não houve diferença significativa para o grupo CsA quanto a dosagem diária de prednisolona.

Avaliando o grupo Tcr, o subgrupo CS também apresentou concentração sérica média de tacrolimus significativamente maior que o subgrupo NCS nos



momentos: um mês ( $p=0,02$ ), e três meses ( $p=0,01$ ). Não foram observadas diferenças significativas com relação à dosagem diária de azatioprina e prednisolona entre os subgrupos.

Foi realizada também uma análise de correlação entre o crescimento gengival dos sujeitos no momento 12 meses, sem levar em consideração a terapia imunossupressora, e o índice de placa ao longo do estudo. Os resultados mostraram uma correlação significativa nos momentos: pré-transplante ( $r=0,419$ ;  $p=0,001$ ), três meses ( $r=0,523$ ;  $p<0,001$ ), seis meses ( $r=0,580$ ;  $p<0,001$ ), e 12 meses ( $r=0,707$ ;  $p<0,001$ ).

Tabela 5.4 - Comparação dos índices IP e SS entre os grupos CsA e Tcr ao longo do estudo

Parâmetros clínicos	Grupos	Pré-transplante (Média ± DP)	30 dias (Média ± DP)	3 meses (Média ± DP)	6 meses (Média ± DP)	12 meses (Média ± DP)
IP	CsA (n=33)	1,40 <sup>A,B,C,D</sup> ± 0,52	0,89 <sup>A</sup> ± 0,34	0,98 <sup>B</sup> ± 0,41	1,01 <sup>C</sup> ± 0,45	1,00 <sup>D</sup> ± 0,47
	Tcr (n=31)	1,07 <sup>A,B,C,D</sup> ± 0,49	0,91 <sup>A</sup> ± 0,39	0,80 <sup>B</sup> ± 0,28	0,82 <sup>C</sup> ± 0,34	0,80 <sup>D</sup> ± 0,36
	<i>p</i>	0,001*	0,78	0,49	0,45	0,39
SS (%)	CsA (n=33)	0,27 <sup>A,B</sup> ± 0,13	0,25 ± 0,14	0,23 <sup>A</sup> ± 0,12	0,23 <sup>B</sup> ± 0,12	0,25 ± 0,13
	Tcr (n=31)	0,28 <sup>A,B,C,D</sup> ± 0,17	0,23 <sup>A</sup> ± 0,15	0,21 <sup>B</sup> ± 0,10	0,22 <sup>C</sup> ± 0,15	0,22 <sup>D</sup> ± 0,15
	<i>p</i>	0,87	0,87	0,97	0,73	0,93

Foi utilizado teste Newman-Keuls. DP: Desvio padrão

Mesmas letras na mesma linha quer dizer que existe diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). \* Significa diferença estatisticamente significativa entre os grupos CsA e Tcr

Tabela 5.5 - Distribuição dos sujeitos de pesquisa de acordo com o grupo e a presença de crescimento gengival clinicamente significativo

Grupos	Pré-transplante (n [%])	30 dias (n [%])	3 meses (n [%])	6 meses (n [%])	12 meses (n [%])
CsA (n=33)	0 (0)	2 (6,0) <sup>A,B</sup>	4 (12,1) <sup>C</sup>	8 (24,2) <sup>A</sup>	10 (30,3) <sup>B,C</sup>
Tcr (n=31)	0 (0)	0 (0)	3 (9,6)	4 (12,9)	4 (12,9)
total (n=64)	0 (0)	2 (3,1)	7 (10,9)	12 (18,7)	14 (21,8)
<i>p</i> (teste de Fisher)	1,00	0,69	0,41	0,52	0,56

Foi utilizado teste de McNemar.

Mesmas letras na mesma linha quer dizer diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). \* significa diferença estatisticamente significativa entre os grupos CsA e Tcr.

Tabela 5.6 - Comparação dos IP e SS entre sujeitos que apresentaram crescimento gengival clinicamente significativo (CS) e aqueles que não apresentaram crescimento gengival clinicamente significativo (NCS), independentemente do regime de imunossupressão

Parâmetros clínicos	Grupos	Pre-transplant (Média ± DP)	30 dias (Média ± DP)	3 meses (Média ± DP)	6 meses (Média ± DP)	12 meses (Média ± DP)
IP	CS (n=14)	1,72 <sup>A,B,C,D</sup> ± 0,36	1,05 <sup>A,E,F,G</sup> ± 0,26	1,27 <sup>B,E,H,I</sup> ± 0,36	1,40 <sup>C,F,H,J</sup> ± 0,38	1,54 <sup>D,G,I,J</sup> ± 0,30
	NCS (n=50)	1,11 <sup>A,B,C,D</sup> ± 0,49	0,86 <sup>A</sup> ± 0,38	0,79 <sup>B</sup> ± 0,29	0,78 <sup>C</sup> ± 0,30	0,73 <sup>D</sup> ± 0,26
	<i>p</i>	0,001*	0,69	0,001*	0,001*	0,001*
SS (%)	CS (n=14)	0,34 ± 0,14	0,32 <sup>A</sup> ± 0,13	0,32 <sup>B</sup> ± 0,12	0,33 ± 0,10	0,36 <sup>A,B</sup> ± 0,10
	NCS (n=50)	0,26 <sup>A,B,C,D</sup> ± 0,15	0,22 <sup>A</sup> ± 0,14	0,19 <sup>B</sup> ± 0,10	0,19 <sup>C</sup> ± 0,13	0,20 <sup>D</sup> ± 0,13
	<i>p</i>	0,22	0,05	0,04*	0,002*	0,002*

Foi utilizado teste Newman-Keuls. DP: Desvio padrão

Mesmas letras na mesma linha quer dizer que existe diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). \* Significa diferença estatisticamente significativa entre os grupos CS e NCS

Tabela 5.7 - Comparação das concentrações e dosagens dos imunossupressores entre os sujeitos que apresentaram crescimento gengival clinicamente significativo (CS) e aqueles que não apresentaram crescimento gengival clinicamente significativo (NCS) ao longo do estudo

Terapia imunossupressora		Crescimento gengival (n)	Pré-transplante	30 dias	3 meses	6 meses	12 meses
Grupo CsA	Concentração de CsA no sangue em ng/mL (Média ± DP)	CS (n=10)	0,00 ± 0,00	157,60 ± 36,98	126,50 ± 23,72	111,90 ± 19,23	104,10 ± 14,60
		NCS (n=23)	0,00 ± 0,00	125,26 ± 14,41	102,52 ± 10,25	97,78 ± 6,32	96,04 ± 6,12
		<i>p</i>	1,00	<0,001*	<0,001*	0,003*	0,03*
	Dosagem diária de Azatioprina em mg (Média ± DP)	CS (n=10)	0,00 ± 0,00	152,50 ± 7,90	130,00 ± 25,81	105,00 ± 15,81	100,00 ± 1,04
		NCS (n=23)	0,00 ± 0,00	158,69 ± 12,17	145,65 ± 14,40	132,60 ± 24,34	121,73 ± 25,34
		<i>p</i>	1,00	0,15	0,03*	0,002*	0,01*
	Dosagem diária de Prednisolona em mg (Média ± DP)	CS (n=10)	0,00 ± 0,00	31,50 ± 6,68	17,00 ± 6,74	11,00 ± 3,16	10,00 ± 0,00
		NCS (n=23)	0,00 ± 0,00	37,60 ± 10,21	18,69 ± 6,25	11,73 ± 3,87	10,00 ± 0,00
		<i>p</i>	1,00	0,09	0,48	0,59	1,00
Grupo Tcr	Concentração sérica de Tcr em ng/mL (Média ± DP)	CS (n=4)	0,00 ± 0,00	11,00 ± 1,08	7,15 ± 1,10	6,32 ± 1,25	6,37 ± 0,38
		NCS (n=27)	0,00 ± 0,00	8,50 ± 2,10	5,12 ± 1,44	5,57 ± 1,20	6,70 ± 1,18
		<i>p</i>	1,00	0,02*	0,01*	0,25	0,58
	Dosagem diária de Azatioprina em mg (Média ± DP)	CS (n=4)	0,00 ± 0,00	125,00 ± 0,00	118,75 ± 12,50	100,00 ± 0,00	100,00 ± 0,00
		NCS (n=27)	0,00 ± 0,00	136,11 ± 16,01	113,88 ± 14,43	107,40 ± 13,54	113,88 ± 20,01
		<i>p</i>	1,00	0,18	0,52	0,28	0,18
	Dosagem diária de Prednisolona em mg (Média ± DP)	CS (n=4)	0,00 ± 0,00	20,00 ± 0,00	10,00 ± 0,00	8,75 ± 2,50	7,50 ± 2,88
		NCS (n=27)	0,00 ± 0,00	23,33 ± 4,80	12,96 ± 4,65	8,88 ± 2,11	7,03 ± 2,50
		<i>p</i>	1,00	0,18	0,21	0,90	0,73

DP: Desvio padrão

Foi utilizado Teste *t*. \* Significa diferença estatisticamente significativa entre os grupos CS e NCS

## 6 DISCUSSÃO

Este estudo avaliou prospectivamente, por um período de 12 meses, a ocorrência e a severidade do crescimento gengival em indivíduos que receberam transplantes renais e fizeram uso de terapia imunossupressora contendo Ciclosporina-A ou Tacrolimus, na ausência de bloqueadores de canais de cálcio. Foi observado que após o período final de acompanhamento, a severidade do crescimento gengival foi significativamente maior no grupo CsA comparado ao grupo Tcr, assim como já havia sido relatado por outros estudos (Costa et al., 2006; Greenberg et al., 2008; Cota et al., 2010). A ocorrência de crescimento gengival clinicamente significante após 12 meses foi de 30,3% (10 sujeitos) no grupo CsA e 12,9% (quatro sujeitos) no grupo Tcr. Apesar de haver uma diferença proporcional de 2,5 vezes maior no grupo CsA que no grupo Tcr, a mesma não foi significativa. Este resultado está de acordo com estudo de Ellis et al. (2004) que observou ocorrência de 30% no grupo CsA e 15% no grupo Tcr, e a diferença também não foi significativa. A ausência de associação significativa deve-se ao tamanho da amostra.

Apesar do alto número de transplantes realizados, um dos fatores que levou a essa amostra reduzida foi a decisão de excluir indivíduos que faziam uso de bloqueadores de canais de cálcio. Esta decisão foi uma tentativa de eliminar um fator de risco para crescimento gengival conhecido. Tal suposição foi baseada nos estudos que mostraram que os bloqueadores de canais de cálcio induzem por si só o crescimento gengival em seus usuários (Jørgensen, 1997; Ellis et al., 1999; Kaur et al., 2010). Além desses estudos, James et al. (2000b) e Costa et al. (2006) observaram que a combinação entre bloqueadores de canais de cálcio e CsA ou Tcr poderia aumentar a prevalência e severidade do crescimento gengival.

Devido ao desconhecimento da exata patogênese do crescimento gengival, diversos fatores foram levados em consideração durante este estudo. Um deles foi o tempo de uso dos imunossupressores. Alguns estudos sugeriram que a duração da terapia imunossupressora poderia estar ligada ao desenvolvimento do CG (Vescovi et al., 2005; Cota et al., 2010). Esses estudos transversais relataram que quanto mais tempo o indivíduo fizesse uso da terapia imunossupressora, maiores eram as chances de desenvolver CG. Entretanto, eles não conseguiam especificar o momento exato do início do desenvolvimento do crescimento gengival. Devido ao

desenho de estudo prospectivo, o atual estudo trouxe informações relevantes quanto a essa questão. Foi possível observar que os indivíduos do grupo CsA iniciaram o desenvolvimento de CG mais cedo (após 30 dias de terapia) que os indivíduos do grupo Tcr (apenas após 90 dias). Esta informação tem relevância clínica sob a perspectiva de preparar melhor o paciente, de maneira individualizada, para um possível efeito colateral.

O risco de desenvolvimento de CG na presença de maior quantidade de biofilme e inflamação gengival também foi relatado por Seymour et al. (2000) e Thomason et al. (2005). Seus achados sugeriram que a reação inflamatória provocada pela presença de biofilme bacteriano exacerbaria a expressão do crescimento gengival. Porém, da mesma forma que outros estudos, tal evidência científica era derivada de estudos de delineamento transversal, o que dificulta determinar se a presença do biofilme era um fator que contribuía para o desenvolvimento do crescimento gengival ou se era consequência do mesmo. Seymour e Smith (1991) estudaram o efeito de um programa de controle de biofilme gengival na incidência e severidade do CG, e sugeriram que tal medida sozinha não foi capaz de impedir o CG. No atual estudo, chamamos atenção para o fato de que em ambos grupos (CsA e Tcr) houve redução significativa das médias de IP no intervalo de pré-transplante a 12 meses após o transplante. Além disso, as médias de SS reduziram significativamente no intervalo de pré-transplante a 6 meses após transplante. Uma possível justificativa seria o uso da combinação de trimetoprima e sulfametoxazol que todos os sujeitos do estudo receberam por seis meses, e o fato de que todos receberam motivação e instrução de higienização oral em todos os momentos do estudo.

Comparando o IP dos indivíduos que apresentaram crescimento gengival clinicamente significativo com aqueles que não apresentaram crescimento gengival clinicamente significativo, podemos dizer que os indivíduos no grupo CS apresentaram média de IP significativamente maior nos momentos pré-transplante, três meses, seis meses e 12 meses. Além disso, foi observada uma correlação significativa entre o CG no momento 12 meses, independentemente do regime imunossupressor utilizado, e o IP nos momentos pré-transplante, três meses, seis meses e 12 meses após transplante. Esses resultados estão de acordo com estudos anteriores (Seymour et al., 2000; Thomason et al., 2005). Parece, portanto, que a

presença de biofilme bacteriano, de alguma maneira, está associada com a presença de crescimento gengival.

A influência da concentração e dosagem das drogas imunossupressoras no CG foi relatada por Seymour e Jacobs (1992), Somacarrera et al. (1994), e Wilson et al. (1998). No presente estudo, dentre os indivíduos que fizeram uso de CsA, aqueles que apresentaram crescimento gengival clinicamente significativo sempre apresentaram concentração de CsA no sangue maior que aqueles que não apresentaram CG clinicamente significativo. Dentre os indivíduos que fizeram uso de Tcr, aqueles que apresentaram CG clinicamente significativo apresentaram concentração sérica de Tcr maior no primeiro e terceiro mês de uso. Os resultados do atual estudo estão de acordo com Somacarrera et al. (1994) que concluíram que a concentração de CsA no sangue pode estar associado com a severidade do CG.

Também foi observado que dentre os indivíduos que fizeram uso de CsA, a dosagem média de azatioprina nos momentos três meses, seis meses e 12 meses, foi significativamente menor no grupo que apresentou CG clinicamente significativo. Este resultado está de acordo com Wilson et al. (1998) que relataram que a dosagem de azatioprina era inversamente proporcional ao grau de CG. Seymour (2006) relatou que a dosagem de azatioprina de maneira geral é inversamente proporcional à dosagem de CsA, e que suas propriedades antiinflamatórias poderiam exercer um efeito protetor para o crescimento gengival.

Este estudo apresenta limitações que em parte são intrínsecas aos estudos prospectivos, como o número de amostra reduzido resultante da perda de sujeitos (27,27%) durante todo o período do estudo. Neste caso em particular, o percentual foi um pouco acima do esperado provavelmente devido à natureza da condição dos sujeitos da pesquisa. Esses indivíduos estavam lidando com uma situação extremamente delicada, que envolvia um risco de morte, e assim que o transplante era realizado, muitas vezes a atenção com a saúde bucal era deixada em segundo plano. Em contrapartida, o ponto forte deste estudo foi o acompanhamento desses indivíduos por um período de 12 meses, permitindo a observação do desenvolvimento do crescimento gengival desde seu início.

## 7 CONCLUSÕES

O grupo ciclosporina apresentou crescimento gengival mais severo que o grupo tacrolimus após 12 meses de terapia imunossupressora. Entretanto, não foi observada diferença significativa na ocorrência de crescimento gengival clinicamente significativa entre os grupos, após tal período;

Comparando o momento em que se inicia o crescimento gengival é possível concluir que o grupo CsA apresentou os primeiros indivíduos com crescimento gengival aos 30 dias, e portanto, antes que o grupo Tcr que apresentou tal efeito apenas aos 90 dias;

Houve correlação entre o Índice de Placa e a presença de crescimento gengival, independente da terapia imunossupressora utilizada;

Dentre os indivíduos que fizeram uso de CsA, aqueles que apresentaram CG clinicamente significativa também apresentaram a concentração de CsA no sangue significativamente maior, e dosagem de azatioprina significativamente menor. Dentre os indivíduos que fizeram uso de tacrolimus, houve diferença significativa na concentração sérica de tacrolimus apenas após 1 mês e 3 meses do início da terapia imunossupressora, sendo que o grupo com CG clinicamente significativa apresentou maior concentração desta droga;

Após 12 meses de terapia imunossupressora com CsA ou tacrolimus, foi observado que não houve perda de inserção em ambos os grupos, sendo que no grupo CsA houve até uma redução significativa do NCI após 3, 6 e 12 meses.



## REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

Adams D, Davies G. Gingival hyperplasia associated with cyclosporin A. A report of two cases. *Br Dent J*. 1984;157:(3)89.

Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the united states, 1988-1994. *J Periodontol*. 1999;70(1):13-29.

Armitage JM, Fricker FJ, del Nido P, Starzl TE, Hardesty RL, et al. A decade (1982 to 1992) of pediatric cardiac transplantation and the impact of FK 506 immunosuppression. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;105(3):464-72; discussion 472-3.

Asante-Korang A, Boyle GJ, Webber SA, Miller SA, Fricker FJ. Experience of FK506 immune suppression in pediatric heart transplantation: a study of long-term adverse effects. *J Heart Lung Transplant*. 1996;15(4):415-22.

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.

Boltchi FE, Rees TD, Iacopino AM. Cyclosporine A-induced gingival overgrowth: a comprehensive review. *Quintessence Int*. 1999;30(11):775-83.

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.

Bostanci N, Ilgenli T, Pirhan DC, Clarke FM, Marcenes W, et al. Relationship between IL-1A polymorphisms and gingival overgrowth in renal transplant recipients receiving Cyclosporin A. *J Clin Periodontol*;2006(11):771-8.

Budde K, Fritsche L, Mai I, Bauer S, Smettan S, Waiser J, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus in rescue therapy after renal transplantation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1996;34(11):493-7.

---

<sup>1</sup> De acordo com estilo Vancouver.

Burke JF Jr, Pirsch JD, Ramos EL, Salomon DR, Stablein DM, Van Buren DH, West JC. Long-term efficacy and safety of cyclosporine in renal-transplant recipients. *New England J Med*. 1994;331:358-63.

Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, Henderson R, et al. Cyclosporin-A in clinical organ grafting. *Transplant Proc*. 1981;13(1 Pt 1):349-58.

Chu FC, Tsang PC, Chan AW, Leung WK, Samaranayake LP, Chan TM. Oral health status, oral microflora, and non-surgical periodontal treatment of renal transplant patients receiving cyclosporin A and FK506. *Ann R Australas Coll Dent Surg*. 2000;15:286-91.

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;77:969-75.

Cota LOM, Aquino DR, Franco GCN, Cortelli JR, Cortelli SC, Costa FO. Gingival overgrowth in subjects under immunosuppressive regimens based on cyclosporine, tacrolimus, or sirolimus. *J Clin Periodontol*. 2010;37:894-902.

Cota LOM, Viana MB, Moreira PR, Gomez RS, Cortelli JR, et al. Gingival overgrowth in cyclosporine, tacrolimus or sirolimus-based immunosuppressive regimens and the single nucleotide IL-6 (-174 G/C) gene polymorphism. *Arch Or Biol*. 2010:494-501.

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):708-712.

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.

Daly CG. Resolution of cyclosporin A (CsA)-induced gingival enlargement following reduction in CsA dosage. *J Clin Periodontol*. 1992;19(2):143-5.

- De Iudicibus S, Castronovo G, Gigante A, Stocco G, Decorti G, et al. Role of MDR1 gene polymorphisms in gingival overgrowth induced by cyclosporine in transplant patients. *J Periodontol Res.* 2008;43(6):665-72.
- Deliliers GL, Santoro F, Polli N, Bruno E, Fumagalli L, Risciotti E. Light and electron microscopic study of cyclosporin-A induced gingival hyperplasia. *J Periodontol.* 1986;57(12):771-5.
- Drozdziak M, Kurzawski M, Drozdziak A, Kotrych K, Banach J, Pawlik A. Interleukin-6 gene polymorphism in renal transplant patients with and without gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 2005;32(9):955-8.
- Drozdziak M, Mysliwiec K, Lewinska-Chelstowska M, Banach J, Drozdziak A, Grabarek J. P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene polymorphism in renal transplant patients with and without gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 2004;31:758-63.
- 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.
- Ellis JS, Seymour RA, Taylor JJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth in transplant patients immunosuppressed with tacrolimus. *J Clin Periodontol.* 2004;31:126-31.
- 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. *Journal of Periodontol.* 2008;79:453-60.
- Hernández G, Arriba L, Lucas M, de Andrés A. Reduction of severe gingival overgrowth in a kidney transplant patient by replacing cyclosporin A with tacrolimus. *J Periodontol.* 2000;71(10):1630-6.
- Horvat LD, Shariff Z, Garg AX. Global trends in the rates of living kidney donation. *Kidney International.* 2009;75:(10)1088-98.

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.* 2000a;27:144-8.

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;28:848-52.

James JA, Marley JJ, Jamal S, Campbell BA, Short CD, Johnson RW, et al. The calcium channel blocker used with cyclosporin has an effect on gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 2000b;27:109-15.

Jørgensen MG. Prevalence of amlodipine-related gingival hyperplasia. *J Periodontol.* 1997;68:676-8.

Kaur G, Verhamme KMC, Dieleman JP, Vanrolleghem A, van Soest EM, Stricker BHCh, et al. Association between calcium channel blockers and gingival hyperplasia. *J Clin Periodontol.* 2010;37:625-30.

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

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

Mariani G, Calastrini C, Carinci F, Marzola R, Calura G. Ultrastructural features of cyclosporine A-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1993;64(11):1092-7.

Mariani G, Calastrini C, Carinci F, Bergamini L, Calastrini F, Stabellini G. Ultrastructural and histochemical features of the ground substance in cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *J Periodontol.* 1996;67(1):21-7.

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.

Neto FBH. Brazilian Transplantation Registry - Jan/Dec 2010 [cited 2012 Apr 19]. [WWW document]. Available from: [http://www.abto.org.br/abtov02/english/arquivos/RBT%20ANUAL%202010\\_ingles.pdf](http://www.abto.org.br/abtov02/english/arquivos/RBT%20ANUAL%202010_ingles.pdf)

Oettinger-Barak O, Barak S, Machtei EE, Ardekian L, Baruch Y, Peled M. Periodontal changes in liver cirrhosis and post-transplantation patients. I: clinical findings. *J Periodontol.* 2001;72(9):1236-40.

Paixão CG, Sekiguchi RT, Saraiva L, Pannuti CM, Silva JrHT, Medina-Pestana JO, et al. Gingival overgrowth among patients medicated with cyclosporin A and tacrolimus undergoing renal transplantation: a prospective study. *J Periodontol.* 2011;82:251-8.

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.

Pernu HE, Pernu LM, Knuuttila ML. Effect of periodontal treatment on gingival overgrowth among cyclosporine A-treated renal transplant recipients. *J Periodontol.* 1993;64(11):1098-100.

Pisanty S, Rahamim E, Ben-Ezra D, Shoshan S. Prolonged systemic administration of cyclosporin A affects gingival epithelium. *J Periodontol.* 1990;61(2):138-41.

Radwan-Oczko M, Boratyńska M, Zietek M, Zołedziewska M, Jonkisz A. The relationship of transforming growth factor-beta1 gene polymorphism, its plasma level, and gingival overgrowth in renal transplant recipients receiving different immunosuppressive regimens. *J Periodontol.* 2006;77(5):865-73.

Rateitschak-Plüss 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.

Romito GA, Pustiglioni FE, Saraiva L, Pustiglioni AN, Lotufo RF, Stolf NA. Relationship of subgingival and salivary microbiota to gingival overgrowth in heart transplant patients following cyclosporin A therapy. *J Periodontol.* 2004;75(7):918-24.

Rostock MH, Fry HR, Turner JE. Severe gingival overgrowth associated with cyclosporine therapy. *J Periodontol.* 1986;57(5):294-9.

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

Seymour RA. Effects of medication on the periodontal tissues in health and disease. *Periodontology 2000.* 2006;40:120-9.

Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug- induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 2000;27:217-23.

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

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;18:107-10.

Seymour RA, Smith DG, Rogers SR. The comparative effects of azathioprine and cyclosporin on some gingival health parameters of renal transplant patients. A longitudinal study. *J Clin Periodontol.* 1987;14(10):610-3.

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;8:508-15.

Shield CF, McGrath MM, Goss TF. Assessment of health-related quality of life in kidney transplant patients receiving tacrolimus (FK506) based versus cyclosporine-based immunosuppression. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation.* 1997;64:1738-43.

Shimazono Y. The state of the international organ trade: a provisional picture based on integration of available information. *Bull WHO.* 2007;85:955-62.

Silness J, Løe 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;65:671-5.

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

Tedesco D, Haragsim L. Cyclosporine: a review. *J Transplant.* 2012. Epub 2012 Jan 4.

Thomason JM, Seymour RA, Ellis JS. Risk factors for gingival overgrowth in patients medicated with cyclosporin in the absence of calcium channel blockers. *J Clin Periodontol.* 2005;32:273-9.

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

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.

Uemoto S, Tanaka K, Honda K, Tokunaga Y, Sano K, Katoh H, et al. Experience with FK506 in living-related liver transplantation. *Transplantation.* 1993;55(2):288-92.

Vescovi P, Meleti M, Manfredi M, Merigo E, Pedrazzi G. Cyclosporin-induced gingival overgrowth: a clinical-epidemiological evaluation of 121 italian renal transplant recipients. *J Periodontol.* 2005;76:1259-64.

Wilson RF, Morel A, Smith D, Koffman CG, Ogg CS, Rigden SP, Ashley FP. Contribution of individual drugs to gingival overgrowth in adult and juvenile renal transplant patients treated with multiple therapy. *J Clin Periodontol.* 1998 Jun;25(6):457-64.

Wysocki GP, Gretzinger HA, Laupacis A, Ulan RA, Stiller CR. Fibrous hyperplasia of the gingiva: a side effect of cyclosporin A therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983;55(3):274-8



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, Profa. Dra. Luciana Saraiva e pelo Prof. Dr. Roberto Fraga Moreira Lotufo.

Este estudo tem o objetivo de avaliar o crescimento da gengiva 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 e 12 meses após o transplante (5 consultas). Em todas as consultas será feito um exame dos dentes e da gengiva, será passado 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 CONCEIÇÃO VELOSO, 203 - Vila Mariana - São Paulo - SP, tel (11) 5549-3261 / 5575-6930.**

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 o Dr. Ricardo Takiy Sekiguchi.

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

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento RG  
nº \_\_\_\_\_, residente à  
Rua/Av. \_\_\_\_\_, 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: Ricardo Takiy Sekiguchi

CRO 77.489

ANEXO A – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da  
F.O.U.S.P.




**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 Delgado 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 95985 de 29/04/88  
Utilidade Pública Estadual, Lei nº 8226 de 11/11/88  
Utilidade Pública Municipal, Decreto nº 23999 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 Imunossuppressores 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