

Prevalência e variáveis de risco associadas ao aumento gengival induzido por imunossupressores: revisão de literatura

Prevalence and risk variables associated to gingival overgrowth induced by immunosuppressants: literature review

ERIKA STORCK CEZÁRIO ¹

VÂNIA LÚCIA DE OLIVEIRA GROSSI ²

ELTON GONÇALVES ZENÓBIO ³

FERNANDO DE OLIVEIRA COSTA ⁴

RESUMO

O aumento gengival representa uma condição de significativa importância que desencadeia complicações fonéticas, funcionais e estéticas em indivíduos sob terapias imunossupressoras. A prevalência desta alteração varia de 0 a 100%, dependendo da droga utilizada e da presença de fatores de risco tais como uso concomitante de bloqueadores de canais de cálcio e idade do paciente. Esta revisão de literatura tem como objetivo abordar os principais aspectos associados ao aumento gengival em pacientes medicados com imunossupressores.

Unitermos

Aumento gengival; prevalência; variáveis de risco; imunossupressores.

INTRODUÇÃO

O transplante de órgãos tornou-se um procedimento consolidado na prática médica. O número de cirurgias tem aumentado consideravelmente nos últimos anos devido ao desenvolvimento de regimes imunossupressores que visam reduzir os problemas inerentes à rejeição (HALLORAN, 2000).

Muitas drogas imunossupressoras são utilizadas no tratamento de indivíduos transplantados. Os regimes podem ser constituídos por um único agente terapêutico ou por múltiplos agentes, mas que, normalmente, podem levar ao desenvolvimento de vários efeitos colaterais, de particular interesse o aumento gengival (AG) (COTA *et al.*, 2010; LÓPEZ-PINTOR *et al.*, 2009; RATEISTCHÄK-PLÜSS *et al.*, 1983; THOMASON, SEYMOUR & ELLIS, 2005).

A presença do AG pode interferir na fonética, mastigação e estética, tornando-se um problema significativo não só para o indivíduo como para os profissionais das áreas médica e odontológica (DAN-NEWITZ *et al.*, 2010; MAVROGIANNIS *et al.*, 2006).

A prevalência desta alteração varia entre as drogas e uma diversidade de fatores de risco tem sido identificada (GUO *et al.*, 2008; REALI *et al.*, 2009; SEYMOUR, 2006; SEYMOUR, ELLIS & THOMASON, 2000).

Um dos imunossupressores mais utilizados para prevenir a rejeição de órgãos transplantados é a ci-

¹ Mestre em Periodontia pela PUC Minas. Doutoranda em Periodontia pela FO/UFMG.

² Mestre em Periodontia pela PUC Minas.

³ Professor Doutor em Periodontia da PUC Minas.

⁴ Professor Doutor em Periodontia da FO/UFMG.

ciclosporina. Apesar da introdução de novas estratégias de imunossupressão, ela permanece como opção terapêutica (DUNN *et al.*, 2001).

Um grande número de transplantados é medicado com bloqueadores de canais de cálcio (BCC) tais como nifedipina, diltiazem, verapamil, nitredipina e felodipina, a fim de diminuir a nefrotoxicidade causada pelos imunossupressores além de tratar a hipertensão arterial que surge após a realização do procedimento de transplante (KOTHARI *et al.*, 2004). Postula-se que a utilização de BCC associados aos imunossupressores tenha um efeito sinérgico sobre os tecidos gengivais. O uso concomitante de BCC e imunossupressores pode aumentar a gravidade e prevalência do AG (ELLIS *et al.*, 2004a; JAMES *et al.*, 2001; LÓPEZ-PINTOR *et al.*, 2009).

O papel de drogas como a azatioprina e a prednisona na patogênese do AG permanece obscuro e controverso. Alguns trabalhos indicam que esses medicamentos podem aumentar a gravidade do AG enquanto outros reportam um efeito protetor destas drogas devido às suas propriedades anti-inflamatórias (SEYMOUR, 2006; THOMASON, SEYMOUR & ELLIS, 2005).

Neste sentido, o objetivo de presente estudo é realizar uma revisão de literatura sobre a prevalência e as variáveis de risco associadas ao AG induzido por imunossupressores.

REVISÃO DE LITERATURA

Aumento gengival e ciclosporina

A introdução da ciclosporina (CsA) como agente imunossupressor proporcionou uma reviravolta na prática médica de transplantes de órgãos, elevando a taxa de sobrevivência dos pacientes transplantados de 60% para 90% (HALLORAN, 2000).

O primeiro relato de caso na literatura odontológica acerca do AG induzido por CsA foi feito no início da década de 1980 (RATEISTCHÄK-PLÜSS *et al.*, 1983).

O AG inicia-se preferencialmente na região da papila e comumente se restringe à mucosa ceratinizada inserida. Afeta predominantemente crianças e adolescentes e tem predileção pela parte anterior da maxila e mandíbula (WRIGHT, WELBURY & HOSEY, 2005).

A prevalência desta alteração varia entre 25% a 81% dos indivíduos que estão sob esta terapia imunossupressora. Existem autores que relatam uma prevalência de 100% nos indivíduos tratados (RATEISTCHÄK-PLÜSS *et al.*, 1983; WRIGHT, WELBURY & HOSEY, 2005).

Alguns autores ressaltam que o uso da CsA constitui um fator de risco para o desenvolvimento do AG em crianças transplantadas (SHIBOSKI *et al.*, 2009).

Estas variações na susceptibilidade individual dependem de variáveis como idade, gênero, predisposição genética, mudanças imunológicas, presença de doenças sistêmicas, nível de controle de placa e presença de AG pré-transplante. Efeitos dose-dependentes também têm sido relatados (THOMASON, SEYMOUR & ELLIS, 2005).

A principal característica histopatológica do AG induzido pela CsA é a presença de tecido conjuntivo fibrótico com vários níveis de inflamação associado à hiperplasia do epitélio gengival. Há um aumento no número de fibroblastos, os quais exibem características de síntese e secreção ativas. O surgimento de novos vasos sanguíneos é evidente e abundância de substância fundamental amorfa é relatada (SEYMOUR, 2006).

O padrão de desenvolvimento do AG pode alcançar um estado de equilíbrio durante o primeiro ano de uso da CSA. Entretanto, modificações na terapia ou na condição sistêmica do indivíduo podem resultar em alterações nos tecidos gengivais (SEYMOUR, ELLIS & THOMASON, 2000).

Tacrolimus e aumento gengival

O tacrolimus (TAC), também conhecido como FK506, vem sendo usado como agente imunossu-

pressor desde o final da década de 1980 e representa uma alternativa à terapia com CsA. Ele apresenta uma capacidade imunossupressora 10 a 100 vezes maior que a CsA (PÁRRAGA-LINARES *et al.*, 2009; VAN HOOFF *et al.*, 1999).

O AG em indivíduos transplantados tratados com TAC é um achado de baixa prevalência quando comparado a CsA (PRABHU & MEHTA, 2006). Relatos reportam que a gravidade do AG induzido pelo TAC é menor do que o induzido por CsA (COSTA *et al.*, 2006; McKAIG, KELLY & SHAW, 2002).

Pesquisadores realizaram um trabalho com o intuito de comparar o AG induzido por CsA (grupo controle) e TAC (grupo teste). Do grupo controle participaram 88 indivíduos e o AG foi observado em 68 pacientes. Já no grupo teste, constituído por 67 indivíduos, o AG foi verificado em seis pacientes. Em vista dos resultados obtidos, concluiu-se que o TAC parece diminuir a prevalência de AG quando comparado a CsA (SPOLIDORIO *et al.*, 2006).

Autores ressaltam que a modificação da terapia com CsA para TAC associada a um programa de controle de placa efetivo pode controlar ou eliminar o AG (HERNANDEZ *et al.*, 2003; MARGREITER *et al.*, 2005).

Um estudo realizado com 125 indivíduos transplantados tratados com TAC na ausência de BCC observou AG significativo em 7,25% da amostra (CEZÁRIO *et al.*, 2008).

Dados obtidos em uma pesquisa envolvendo indivíduos transplantados demonstraram que o TAC não está associado ao AG (SHIBOSKI *et al.*, 2009). Estes achados são corroborados por outros (GREENBERG, ARMITAGE & SHIBOSKI, 2008).

Com relação aos mecanismos envolvidos no desenvolvimento do AG induzido por TAC muitas hipóteses são levantadas. Especula-se que a patogênese desta alteração seja um processo complexo que abranja aspectos similares ao AG induzido por outras drogas, especialmente a CsA, em níveis molecular, celular, tecidual e sistêmico. Isto sugere

a existência de um mecanismo comum na indução (ELLIS *et al.*, 2004b).

Segundo alguns, o fluido crevicular gengival pode também desempenhar um importante papel na patogênese do AG, pois ele atuaria como agente sequestrador do medicamento, o que possibilitaria o aumento da concentração da droga nos tecidos gengivais (SEYMOUR, 2006).

Sirolimus e aumento gengival

O sirolimus (SRL), anteriormente denominado rapamicina, é um potente imunossupressor que também apresenta propriedades antifúngicas, antitumorais e antiproliferativas. Apesar de ter sido isolado em 1975, sua estrutura química tornou-se conhecida em 1981 (ALMEIDA *et al.*, 2005).

Atualmente, esta droga tem sido proposta como terapia básica, associada ou não a outros medicamentos, para pacientes transplantados, principalmente no primeiro ano de tratamento (WATSON *et al.*, 1999).

Há na literatura uma escassez de trabalhos relacionando o AG induzido por SRL. Um trabalho conduzido por um grupo de pesquisadores a fim de comparar o AG induzido por CsA e SRL verificou que de uma amostra de 42 indivíduos medicados com CsA, 10% apresentaram AG. Em contrapartida, não foi observado AG no grupo tratado com SRL (GROTH *et al.*, 1999).

Outro estudo realizado avaliou o AG em 144 indivíduos sob regime imunossupressor com SRL. AG significativo foi observado em 20,8% da amostra (COTA *et al.*, 2008).

Variáveis de risco associadas ao AG em indivíduos sob regime imunossupressor

Diversos autores têm relatado uma variedade de variáveis de risco associadas ao AG (CEZÁRIO *et al.*, 2008; COSTA *et al.*, 2006; ELLIS *et al.*, 2004a).

O papel da inflamação na patogênese do AG tem sido amplamente estudado. Há pesquisas in-

dicando a ligação entre índice de placa, índice de sangramento papilar e AG (AAP, 2004; SEYMOUR, 2006). Um maior risco para AG tem sido previamente reportado na presença de índices de placa e inflamação gengival (COSTA *et al.*, 2006; REALI *et al.*, 2009; SEYMOUR, 2006). Segundo Cezario *et al.* (2008), o índice de sangramento papilar constitui uma variável fortemente relacionada ao AG. Entretanto, o mecanismo exato envolvido ainda não foi totalmente elucidado e não se sabe se a placa é um fator contribuinte ou uma consequência do AG (THOMASON, SEYMOUR & ELLIS, 2005).

A literatura documenta o papel da idade como variável de risco para o AG (SEYMOUR, 2006). Há relatos de que a ocorrência do AG é mais comum em crianças e jovens (ELLIS *et al.*, 2004b; WRIGTH, WELBURY & HOSEY, 2005).

Dados controversos em relação ao tempo de transplante como variável associada à gravidade do AG são reportados. Há autores que constataram que o tempo de transplante não foi positivamente associado ao AG (COSTA *et al.*, 2006; ELLIS *et al.*, 2004b; WRIGTH, WELBURY & HOSEY, 2005), enquanto dados obtidos por outros estudos revelaram que esta variável foi um fator de risco positivo para o AG (THOMASON, SEYMOUR & ELLIS, 2005).

O uso prévio de CsA tem sido apontado como um fator de risco para o desenvolvimento do AG (CEZÁRIO *et al.*, 2008; COSTA *et al.*, 2006). Deve ser ressaltado que a CsA é uma droga imunossupressora fortemente relacionada ao AG (AAP, 2004). Entretanto, algumas pesquisas têm revelado que a modificação da terapia com CsA para TAC tem um efeito rápido na redução do AG (MISSOURIS *et al.*, 2000).

O papel da azatioprina no AG tem sido discutido e postula-se que suas propriedades antiinflamatórias podem apresentar um efeito inverso no AG (COSTA *et al.*, 2006; THOMASON, SEYMOUR & ELLIS, 2005).

DISCUSSÃO

O AG como efeito colateral associado ao uso de drogas imunossupressoras como a CsA e BCC tem sido extensivamente reportado (AIMETI, ROMANO & DEBERNARDI, 2005; RATEISTCHÄK-PLÜSS *et al.*, 1983; SEYMOUR, 2006).

A CsA é um imunossupressor fortemente relacionado ao AG. Pesquisas têm revelado que a prevalência do AG induzido por CsA varia de 25% a 81%, podendo chegar a 100% em indivíduos medicados com esta droga (RATEISTCHÄK-PLÜSS *et al.*, 1983; WRIGTH, WELBURY & HOSEY, 2005). Contudo, a literatura apresenta poucos estudos consistentes sobre o AG relacionado à terapia com TAC e SRL.

Relatos controversos sobre o AG induzido pelo uso de TAC são reportados. Uma pesquisa realizada por Ellis *et al.* (2004a) demonstrou uma taxa de prevalência de AG de 15% enquanto outros obtiveram uma taxa de 17,9% (COSTA *et al.*, 2006). Deve ser ressaltado que estes estudos incluem o uso concomitante de BCC e há uma escassez de trabalhos sobre AG relacionado ao TAC na ausência de BCC. Cezario *et al.* (2008) encontraram uma prevalência de AG clinicamente significativo de 7,25% em indivíduos medicados com TAC na ausência de BCC, enquanto outros não verificaram a presença de AG induzido por TAC na ausência de BCC. Em relação ao AG induzido por SRL, são poucos os dados encontrados na literatura (GROTH *et al.*, 1999). É importante destacar que a variabilidade na prevalência do AG induzido por imunossupressores pode ser atribuída a diversos fatores, como parâmetros utilizados para definir AG clinicamente significativo, tamanho da amostra e examinadores envolvidos (equipe médica *versus* cirurgiões-dentistas).

Alterações inflamatórias induzidas por placa podem ser responsáveis pela exacerbação do AG induzido por medicamentos e há pesquisas que demonstram que a melhora no controle de pla-

ca pode levar a uma redução do AG, mas não à sua completa resolução (AIMETI, ROMANO & DEBERNARDI, 2005; GUO *et al.*, 2008; MISSOURIS *et al.*, 2000; REALI *et al.*, 2009). Assim, variáveis periodontais, como o índice de sangramento papilar, refletem, pelo menos em parte, a presença de inflamação nos tecidos gengivais (SEYMOUR, 2006). Alguns estudos identificaram esta variável como sendo de risco para o AG (CEZÁRIO *et al.*, 2008; COSTA *et al.*, 2006), enquanto outros não demonstraram este índice como sendo de risco para o AG (SPOLIDORIO *et al.*, 2006).

Em alguns trabalhos, as variáveis farmacológicas como dose de prednisolona e dose concentração sérica de imunossupressor não estiveram significativamente associadas ao AG (CEZÁRIO *et al.*, 2008; ELLIS *et al.*, 2004a). Entretanto, enfatiza-se que, durante o tempo pós-transplante, a terapia imunossupressora pode sofrer modificações. A fim de elucidar estas questões, é necessária a realização de estudos prospectivos adequados.

Já a ação da azatioprina na patogênese do AG é ainda discutida. Alguns estudos verificaram que esta droga desempenha uma atividade protetora no desenvolvimento do AG devido, possivelmente, às suas propriedades antiinflamatórias e sua atuação na farmacodinâmica e na farmacocinética da CsA e do SRL (THOMASON, SEYMOUR & ELLIS, 2005). Outros encontraram dados semelhantes e seus resultados indicam que a azatioprina pode ser um fator de proteção ou apresenta efeito inverso para o AG (COSTA *et al.*, 2006).

CONCLUSÃO

O AG representa um problema significativo, não só para os indivíduos medicados com imunossuppressores, como também para as equipes médica e odontológica responsáveis. A integração entre elas é de suma importância a fim de possibilitar o controle desta alteração e das variáveis de risco

envolvidas. Entretanto, um maior número de estudos é necessário para elucidar o papel dos prováveis efeitos protetores e sinérgicos dos fatores de risco farmacológicos e periodontais envolvidos na patogênese do AG.

ABSTRACT

Gingival overgrowth represent a significant condition that leads to phonetic, functional and esthetic complications in subjects under immunosuppressant therapy. The prevalence of this alteration varies from 0 to 100% and depends on the drug utilized and the presence of risk factors such as calcium channel blockers use and patient age. The aim of this review of literature is to investigate the main aspects related to gingival overgrowth in subjects medicated with immunosuppressants.

Keywords: *gingival overgrowth; prevalence; risk variables; immunosuppressants.*

REFERÊNCIAS

1. AIMETI, M.; ROMANO, F.; DEBERNARDI, C. Effectiveness of periodontal therapy on the severity of cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.*, v.32, n.8, p.846-850, Aug. 2005.
2. ALMEIDA, M. *et al.* Conversion to sirolimus in a population of kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transplant. Proc.*, v.37, n.6, p.2777-2780, Jul.-Aug. 2005.
3. AAP, AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. Drug-associated gingival enlargement. *J. Periodontol.*, v.75, n.10, p.1424-1431, Oct. 2004.
4. CEZÁRIO, E.S.; COTA, L.O.M.; FERREIRA, S.D.; SIQUEIRA, F.M.; SOARES, R.V.; ZENÓBIO, E.G.; ELTON, G.; COSTA, F. do O. Gingival overgrowth in renal transplant subjects medicated with tacrolimus in the absence of calcium channel blockers. *Transplantation*, v.85, n.2, p.232-236, Jan. 2008.
5. COSTA, F.O.; FERREIRA, S.D.; COTA, L.O. de M.; COSTA, J.E. de; AGUIAR, M.A. Prevalence, severity, and risk variables associated with gingival overgrowth in renal transplant subjects treated under tacrolimus or cyclosporine regimens. *J. Periodontol.*, v.77, n.6, p.969-975, June 2006.
6. COTA, L.O.M.; OLIVEIRA, A.P.; COSTA, J.E.; CORTELLI, S.C.; COSTA, F.O. Gingival status of Brazilian renal transplant recipients under sirolimus-based regimens. *J. Periodontol.*, v.79, n.11, p.2060-2068, Nov. 2008.
7. COTA, L.O.M.; VIANA, M.B.; MOREIRA, P.R.; GOMEZ, R.S.; CORTELLI, J.R.; CORTELLI, S.C.; COSTA, F.C. Gingival overgrowth in cyclosporine, tacrolimus, or sirolimus-based immunosuppressive regimens and the single nucleotide IL-6 (-174 G/C) gene polymorphism. *Arch. Oral Biol.*, v.55, n.7, p.494-501, July 2010 [in press].
8. DANNEWITZ, B.; KRIEGER, J.K.; SIMON, I.; DREYHAUPT, J.; STAEHLE, H.J.; EICKHOLZ, P. Full-mouth disinfection as a nonsurgical treatment

- approach for drug-induced gingival overgrowth; a series of 11 cases. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, v.30, n.1, p.63-71, Feb. 2010.
09. DUNN, C.J.; WAGSTAFF, A.J.; PERRY, C.M.; PLOSKER, G.L.; GOA, K.L. Cyclosporin; an update review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of microemulsion-based formulation (Neoral) in organ transplantation. *Drugs*, v.61, n.13, p.1957-2016, 2001.
 10. ELLIS, J.S.; SEYMOUR, R.A.; TAYLOR, J.J.; THOMASON, J.M. Prevalence of gingival overgrowth in transplant patients immunosuppressed with tacrolimus. *J. Clin. Periodontol.*, v.31, n.2, p.126-131, Feb. 2004a.
 11. ELLIS, J.S.; MORGAN, C.L.; KIRBY, J.A.; TAYLOR, J.J.; THOMASON, J.M. Plasma TGF-beta1 as a risk factor for gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.*, v.31, n.10, p.863-868, Oct. 2004b.
 12. GREENBERG, K.V.; ARMITAGE, G.C.; SHIBOSKI, C.H. Gingival enlargement among renal transplant recipients in the era of new-generation immunosuppressants. *J. Periodontol.*, v.79, n.3, p.453-460, Mar. 2008.
 13. GROTH, C.G. *et al.* Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation*, v.67, n.7, p.1036-1042, Apr. 1999.
 14. GUO, J.; WANG, W.; YAO, L.; YAN, F. Local inflammation exacerbates cyclosporine A-induced gingival overgrowth in rats. *Inflammation*, v.34, n.6, p.399-407, 2008.
 15. HALLORAN, P.F. Sirolimus and cyclosporin for renal transplantation. *Lancet*, v.356, n.9225, p.179-180, July 2000.
 16. HERNANDEZ, G.; ARRIBA, L.; FRÍAS, M.C.; LA MACORRA, J.C. de; VICENTE, J.C. de; JIMÉNEZ, C.; ANDRÉS, A. de; MORENO, E. Conversion from cyclosporin A to tacrolimus as a non-surgical alternative to reduce gingival enlargement; a preliminary case series. *J. Periodontol.*, v.74, n.12, p.1816-1823, Dec. 2003.
 17. JAMES, J.A.; JAMAL, S.; HULL, P.S.; MACFARLANE, T.V.; CAMPBELL, B.A.; JOHNSON, R.W.G.; COLLIN, D.S. Tacrolimus is not associated with gingival overgrowth in renal transplant patients. *J. Clin. Periodontol.*, v.28, n.9, p.848-852, Sep. 2001.
 18. KOTHARI, J.; NASH, M.; ZALTZMAN, J.; PRASAD, G.V.R. Diltiazem use in tacrolimus-treated renal transplant recipients. *J. Clin. Pharm. Ther.*, v.29, n.5, p.425-430, Oct. 2004.
 19. LÓPEZ-PINTOR, R.M.; HERNÁNDEZ, G.; de ARRIBA, L.; MORALES, J.M.; JIMÉNEZ, C.; de ANDRÉS, A. Amlodipine and nifedipine used with cyclosporine induce different effects on gingival enlargement. *Transplant Proc.*, v.41, n.6, p.2351-2353, July 2009.
 20. 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. *Transpl. Int.*, v.18, n.7, p.816-823, July 2005.
 21. MAVROGIANNIS, M.; ELLIS, J.S.; THOMASON, J.M.; SEYMOUR, R.A. The management of drug-induced gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.*, v.33, n.6, p.434-439, June 2006.
 22. MCKAIG, S.J.; KELLY, D.; SHAW, L. Investigation of the effect of FK506 (tacrolimus) and cyclosporin on gingival overgrowth following paediatric liver transplantation. *Int. J. Paediatr. Dent.*, v.12, n.6, p.398-403, Nov. 2002.
 23. MISSOURIS, G.G.; KALAITZIDIS, R.G.; CAPPUCIO, F.P.; MACGREGOR, G.A. Gingival hyperplasia caused by calcium channel blockers. *J. Hum. Hypertens.*, v.14, p.155-156, 2000.
 24. 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*, v.14, n.9, p.e429-433, Sep. 2009.
 25. PRABHU, A.; MEHTA, D.S. A morphologic comparison of gingival changes influenced by cyclosporin and tacrolimus in rats; an experimental study. *J. Periodontol.*, v.77, n.2, p.265-270, Feb. 2006.
 26. RATEITSCHAK-PLÜSS, E.M.; HEFTI, A.; LÖRTSCHER, R.; THIEL, G. Initial observation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. *J. Clin. Periodontol.*, v.10, n.3, p.237-246, June 1983.
 27. REALI, L.; ZULIANI, E.; GABUTTI, L.; SCHÖNHOLZER, C.; MARONE, C. Poor oral hygiene enhances gingival overgrowth caused by calcineurin inhibitors. *J. Clin. Pharm. Ther.*, v.34, n.3, p.255-260, June 2009.
 28. SEYMOUR, R.A. Effects of medications on the periodontal tissues in health and disease. *Periodontol.* 2000, v.40, s/n., p.120-129, 2006.
 29. SEYMOUR, R.A.; ELLIS, J.S.; THOMASON, J.M. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.*, v.27, n.4, p.217-223, Apr. 2000.
 30. SHIBOSKI, C.H.; KRISHNAN, S.; DEN BETEN, P.; GOLINVEAUX, M.; KAWADA, P.; TORNABENE, A.; ROSENTHAL, P.; MATHIAS, R. Gingival enlargement in pediatric organ transplant recipients in relation to tacrolimus-based immunosuppressive regimens. *Pediatr. Dent.*, v.31, n.1, p.38-46, Jan.-Feb. 2009.
 31. SPOLIDORIO, L.C.; SPOLIDORIO, D.M.P.; MASSUCATO, E.M.S.; NEPLENBROEK, K.H.; CAMPANHA, N.H.; SANCHES, M.H. Oral health in renal transplant recipients administered cyclosporin A or tacrolimus. *Oral Diseases*, v.12, n.3, p.309-314, May 2006.
 32. THOMASON, J.M.; SEYMOUR, R.A.; ELLIS, J.S. Risk factors for gingival overgrowth in patients medicated with cyclosporin in the absence of calcium channel blockers. *J. Clin. Periodontol.*, v.32, n.3, p.273-279, Mar. 2005.
 33. VAN HOOFF, J.P.; BOOTS, J.M.; VAN DUIJNHOFEN, E.M.; CHRISTIAANS, M.H. Dosing and management guidelines for tacrolimus in renal transplant patients. *Transplant. Proc.*, v.31, n.7A, p.54S-57S, Nov. 1999.
 34. WATSON, C.J.; FRIEND, P.J.; JAMIESON, N.V.; FRICK, T.W.; ALEXANDER, G.; GIMSON, A.E. *et al.* Sirolimus; a potent immunosuppressant for liver transplantation. *Transplantation*, v.67, n.5, p.505-509, Feb. 1999.
 35. WRIGHT, G.; WELBURY, R.R.; HOSEY, M.T. Cyclosporin-induced gingival overgrowth in children. *Int. J. Paediatr. Dent.*, v.15, n.6, p.403-411, Nov. 2005.