

INFLUÊNCIA DA TERAPIA COM CICLOSPORINA-A NO TECIDO GENGIVAL. ESTUDO HISTOLÓGICO EM MACACOS

Maria José Hitomi NAGATA*
Alvaro Francisco BOSCO*
Luiz Alberto MILANEZI*
Ronaldo Maia MELHADO**

- **RESUMO:** Este trabalho teve como propósito a análise das possíveis alterações histopatológicas da gengiva marginal, em macacos, após terapia com ciclosporina-A (CsA), para determinar a influência: a) do tempo de utilização e período de interrupção da droga; e b) dos procedimentos de raspagem e polimento dentais realizados antes e durante a terapia com a referida droga. Baseados nos resultados obtidos de acordo com a metodologia empregada em nosso trabalho, pudemos concluir que: 1. a terapia sistêmica com CsA levou ao aparecimento de infiltrado inflamatório mononuclear, variável em intensidade, na lâmina própria abaixo do epitélio sulcular; 2. a terapia sistêmica durante 45 e 90 dias com CsA promoveu o aparecimento de projeções epiteliais semelhantes a "tubos de ensaio" nos tecidos epiteliais sulcular e bucal; 3. os procedimentos de raspagem e polimento dentais, realizados antes em todos os animais, e também durante a terapia no animal que recebeu CsA por 90 dias, pareceram influir somente no infiltrado inflamatório mononuclear observado no tecido conjuntivo da gengiva marginal dos macacos submetidos à terapia com CsA. Este infiltrado foi comparativamente menor nos quadrantes que sofreram raspagem e polimento dentais do que nos quadrantes controles.
- **PALAVRAS-CHAVE:** Inflamação; ciclosporina-A.

* Departamento de Diagnóstico e Cirurgia - Faculdade de Odontologia - UNESP - 16015-050 - Araçatuba - SP.

** Departamento de Patologia - Faculdade de Odontologia - UNESP - 16015-050 - Araçatuba - SP.

Introdução

A introdução da ciclosporina-A (CsA), em 1978, aumentou significativamente não somente a sobrevivência pós-operatória, como também a qualidade de vida do paciente transplantado com órgãos ou tecidos.¹³ Seu mecanismo de ação ainda não está totalmente esclarecido. Atua modulando a ação dos linfócitos T sobre os linfócitos B e, conseqüentemente, também sobre a imunidade humoral, que determina uma imunossupressão seletiva no paciente.¹⁴

Esta droga tem sido largamente utilizada para a prevenção da rejeição de transplantes de órgãos e tecidos e para o tratamento de uma variedade de desordens sistêmicas, entre elas: psoríase, síndrome nefrótica e artrite reumatóide.¹⁷

Apesar de promissora, alguns efeitos adversos têm sido associados com a administração de CsA, como nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, hipertricose e hiperplasia gengival, que foi relatada pela primeira vez em 1979 por Calne et al.³ Inúmeros trabalhos têm relatado a ocorrência de hiperplasia gengival como efeito colateral do tratamento sistêmico com CsA,^{6,15,18} apresentando uma incidência média de 30%.¹² O tempo médio para o desenvolvimento de uma hiperplasia clinicamente observável é de aproximadamente 3 meses,²¹ contudo há relatos de aparecimento desta patologia em 4 a 6 semanas após o início da terapia com CsA.²³ Pode apresentar-se clinicamente variável, com a gengiva hiperplasiada variando de uma aparência fibrosa, firme, com inflamação mínima, a uma aparência hemorrágica, edematosa e obviamente inflamada.¹¹

O mecanismo patogênico da hiperplasia gengival induzida pela CsA, bem como os fatores associados que contribuem para seu aparecimento e desenvolvimento ainda não foram apropriadamente estabelecidos. Alguns estudos têm sugerido que a placa bacteriana e a inflamação gengival influenciam a presença e a severidade da hiperplasia gengival induzida pela CsA, pelo menos em algum grau.^{5,15,16} Contudo, o exato mecanismo pelo qual estes fatores atuam na interação droga/tecidos gengivais não está claramente estabelecido. Muitos autores recomendam que, antes e durante o tratamento com CsA, os pacientes sejam instruídos sobre a importância da placa bacteriana no contexto do desenvolvimento e evolução da referida patologia. O cirurgião-dentista deveria instituir um programa de motivação e treinamento para técnicas apropriadas de higienização bucal, monitorá-lo ao longo do tempo e realizar a remoção profilática de depósitos e cálculos supra e subgengivais.^{7,20,22}

Há relatos de regressão total ou quase total da hiperplasia gengival por CsA após seis meses da interrupção da terapia com esta droga.⁴

Estima-se que um bilhão de pessoas em todo o mundo estará tomando CsA em um regime crônico de tratamento na próxima década.¹⁰ Assim, torna-se evidente e extremamente necessária a compreensão, por parte dos cirurgiões-dentistas, dos possíveis efeitos colaterais da CsA, em especial os relacionados com a área odontológica, bem como o conhecimento dos meios para prevenção, controle e tratamento dessas enfermidades.

Este trabalho teve como propósito a análise das possíveis alterações histopatológicas da gengiva marginal, em macacos, após terapia sistêmica com ciclosporina-A, para determinar a influência: a) do tempo de utilização e período de interrupção da droga; e b) dos procedimentos de raspagem e polimento dentais realizados antes e durante a terapia com a referida droga.

Material e método

Foram utilizados 4 macacos platinos *Cebus apella*, classificados como adultos de acordo com o critério proposto por Schultz.¹⁹

A cada procedimento, após jejum de 12 horas, os animais foram pesados e anestesiados com Thionembutal.* Todos os 4 macacos sofreram procedimentos de raspagem e polimento dentais em seus quadrantes superiores direitos e inferiores esquerdos (RaP). Os outros dois quadrantes não sofreram nenhum procedimento odontológico, servindo como controle (C).

Decorridos 10 dias, biopsias do tecido gengival marginal foram realizadas nos quadrantes RaP e nos quadrantes C. Esse momento do experimento foi considerado dia 0 (zero). Um dos animais prestou-se como controle e portanto não recebeu nenhum medicamento (AC). Os outros 3 animais receberam terapia sistêmica imediata com ciclosporina-A (CsA),** via oral, na dosagem de 10 mg/kg de peso corporal, ministrada de 12/12 horas. Estes três animais foram assim denominados: Animal 15 dias de Terapia com CsA (A15CsA), Animal 45 dias de Terapia com CsA (A45CsA) e Animal 90 dias de Terapia com CsA (A90CsA), e receberam

* Thionembutal – Abbott Laboratório do Brasil Ltda.

** Sandimmun – 100 mg/ml – Solução Oral – Sandoz S. A. – Basiléia, Suíça.

a droga durante 15, 45 e 90 dias, respectivamente, após o Dia 0 (zero). Ao 45º dia de terapia com CsA, o Animal 90CsA sofreu novamente os procedimentos de raspagem e polimento dentais nos quadrantes RaP.

Novas biópsias do tecido gengival marginal foram realizadas aos 15 dias de terapia com CsA no Animal 15CsA, aos 45 dias no Animal 45CsA, e aos 90 dias em todos os animais (AC, A15CsA, A45CsA e A90CsA).

Os animais e variáveis criados estão sumarizados no Quadro 1. Todas as biópsias foram fixadas em fixador de Bouin por 24 horas, sofrendo a seguir processamento laboratorial de rotina. Foram realizados cortes longitudinais (no sentido do longo eixo do dente), com 6 micrometros de espessura, corados pela técnica da hematoxilina e eosina para análise histológica.

Quadro 1 – Animais e variáveis relativos aos tempos experimentais

Animais (Relativo à terapia c/ CsA)	Quadrante (Relativo aos procedimentos de RaP)	Biópsias da gengiva marginal			
		Dias			
		0 (imediatamente antes da terapia c/ CsA)	15	45	90
AC (Sem medicação)	C	Realizada			Realizada
	RaP	Realizada			Realizada
A15CsA (15 dias de terapia com CsA)	C	Realizada	Realizada		Realizada
	RaP	Realizada	Realizada		Realizada
A45CsA (45 dias de terapia com CsA)	C	Realizada		Realizada	Realizada
	RaP	Realizada		Realizada	Realizada
A90CsA (90 dias de terapia com CsA)	C	Realizada			Realizada
	RaP	Realizada			Realizada

Resultado

- *Animal Controle; Quadrante Controle; Dia 0 (AC; C; Dia 0)*
Epitélios juncional, sulcular e bucal compostos por tecido epitelial estratificado pavimentoso. Epitélio bucal mostrou-se paraceratinizado. O tecido conjuntivo da lâmina própria e da submucosa apresentou-se denso (Figura 1).

- *Animal 15 Dias Terapia CsA; Quadrante Controle; Dia 15 (A15CsA; C; Dia 15)*
Epitélios juncional, sulcular e bucal sem alterações dignas de nota. Discreto infiltrado inflamatório mononuclear, especialmente na lâmina própria abaixo do epitélio sulcular (Figura 2).
- *Animal 15 Dias Terapia CsA; Quadrante Raspagem e Polimento; Dia 15 (A15CsA; RaP; Dia 15)*
Semelhante ao A15CsA; C; Dia 15, exceto pelo infiltrado inflamatório mononuclear, que se mostrou comparativamente menor (Figura 3).
- *Animal 15 Dias Terapia CsA; Quadrante Controle; Dia 90 (A15CsA; C; Dia 90)*
Semelhante ao AC; C; Dia 0.
- *Animal 15 Dias Terapia CsA; Quadrante Raspagem e Polimento; Dia 90 (A15CsA; RaP; Dia 90)*
Semelhante ao AC; C; Dia 0.
- *Animal 45 Dias Terapia CsA; Quadrante Controle; Dia 45 (A45CsA; C; Dia 45)*
Epitélios juncional, sulcular e bucal sem alterações dignas de nota. Moderado infiltrado inflamatório mononuclear, especialmente na lâmina própria abaixo do epitélio sulcular (Figura 4).

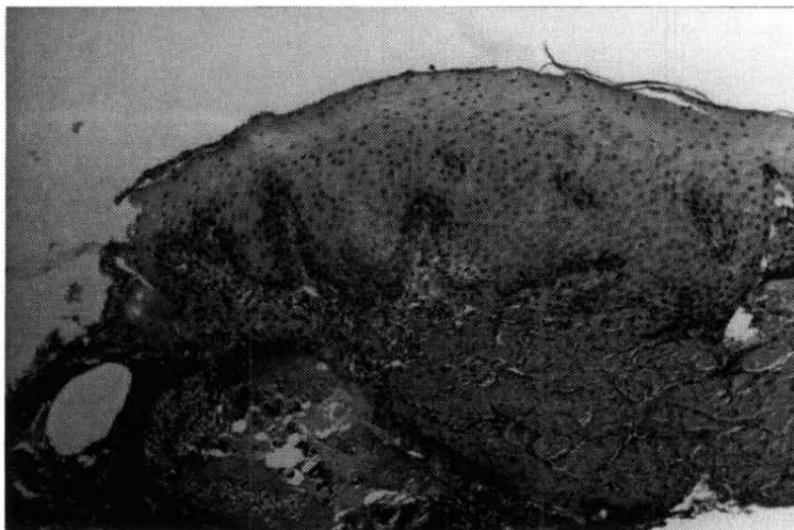


FIGURA 1 – AC; C; Dia 0. Epitélios juncionais, sulcular e bucal do tipo estratificado pavimentoso. Tecido conjuntivo denso. HE \pm 78x.

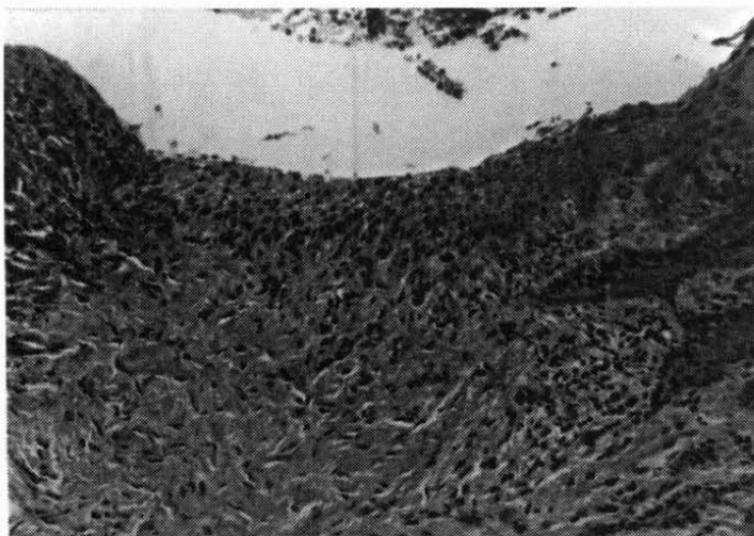


FIGURA 2 - A15CsA; C; Dia 15. Discreto infiltrado inflamatório mononuclear na lâmina abaixo do epitélio sulcular (seta). HE \pm 157x.

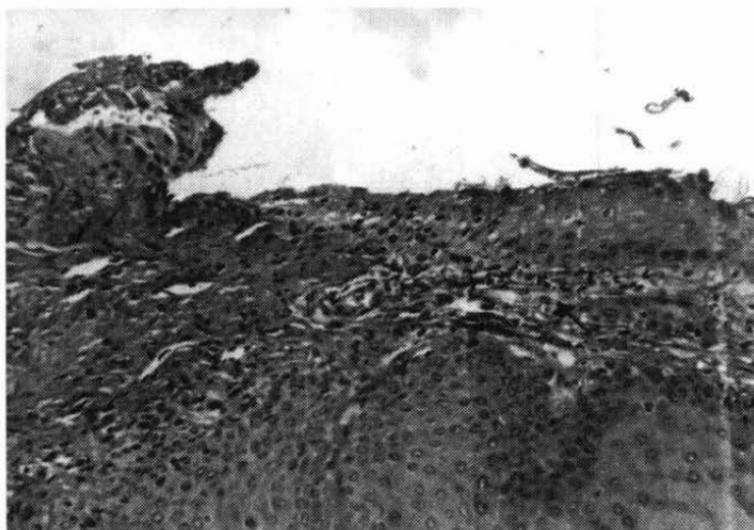


FIGURA 3 - A15CsA; RaP; Dia 15. Infiltrado inflamatório mononuclear na lâmina própria, menos intenso que no A15CsA; C; Dia 15 (seta). HE \pm 157x.

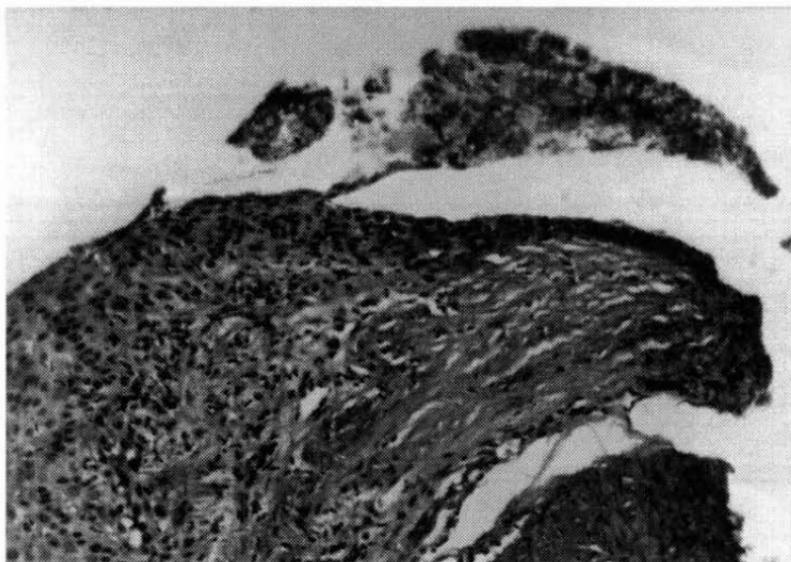


FIGURA 4 – A45CsA; C; Dia 45. Moderado infiltrado inflamatório mononuclear na lâmina própria abaixo do epitélio sulcular. HE \pm 157x.

- *Animal 45 Dias Terapia CsA – Quadrante Raspagem e Polimento – Dia 45 (A45CsA – RaP – Dia 45)*
Semelhante ao A45CsA; C; Dia 45.
- *Animal 45 Dias Terapia CsA; Quadrante Controle; Dia 90 (A45CsA; C; Dia 90)*
Epitélio juncional sem alterações dignas de nota. Epitélios sulcular e bucal com algumas projeções epiteliais semelhantes a “tubos de ensaio”. Moderado infiltrado inflamatório mononuclear na lâmina própria abaixo do epitélio sulcular (Figura 5).
- *Animal 45 Dias Terapia CsA; Quadrante Raspagem e Polimento; Dia 90 (A45CsA; RaP; Dia 90)*
Semelhante ao A45CsA; C; Dia 90, exceto pelo infiltrado inflamatório mononuclear que foi comparativamente menor (Figura 6).
- *Animal 90 Dias Terapia CsA; Quadrante Controle; Dia 90 (A90CsA; C; Dia 90)*
Epitélio juncional sem alterações dignas de nota. Epitélios sulcular e bucal com algumas projeções epiteliais longas e afiladas semelhantes a “tubos de ensaio”. Moderado infiltrado inflamatório mononuclear na lâmina própria (Figura 7).

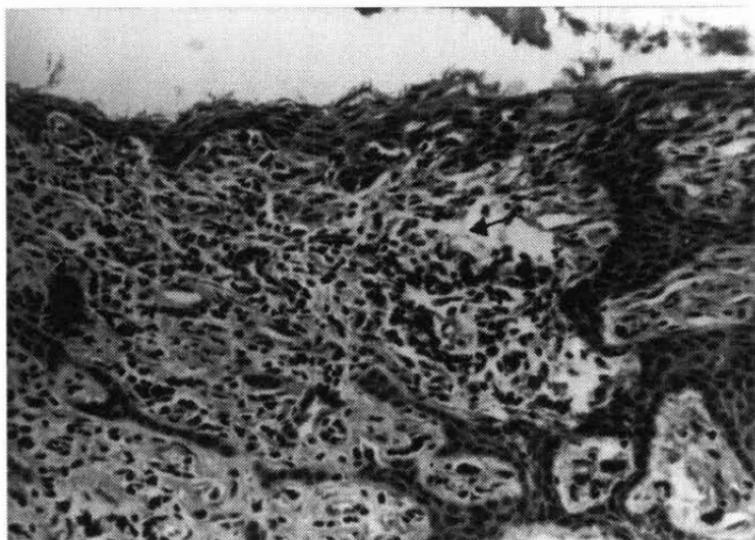


FIGURA 5 - A45CsA; RaP; Dia 45. Epitélios sulcular e bucal com projeções epiteliais semelhantes a "tubos de ensaio". Moderado infiltrado inflamatório mononuclear na lâmina própria (seta). HE \pm 250x.

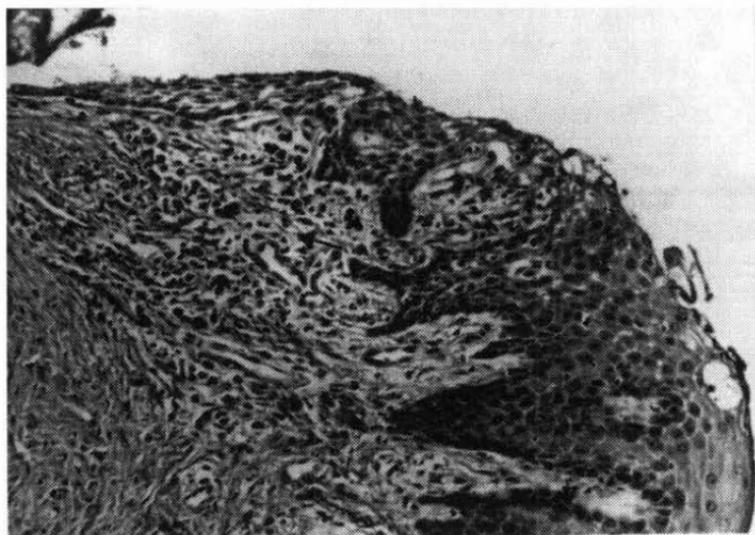


FIGURA 6 - A45CsA; RaP; Dia 90. Infiltrado inflamatório mononuclear na lâmina própria, menos intenso que no A45CsA; C; Dia 90 (seta). HE \pm 157x.

- *Animal 90 Dias Terapia CsA; Quadrante Raspagem e Polimento; Dia 90 (A90CsA; RaP; Dia 90)*
Semelhante ao A90CsA; C; Dia 90.

Os demais grupos apresentaram-se sem alterações histológicas dignas de nota em relação ao AC; C; Dia 0.

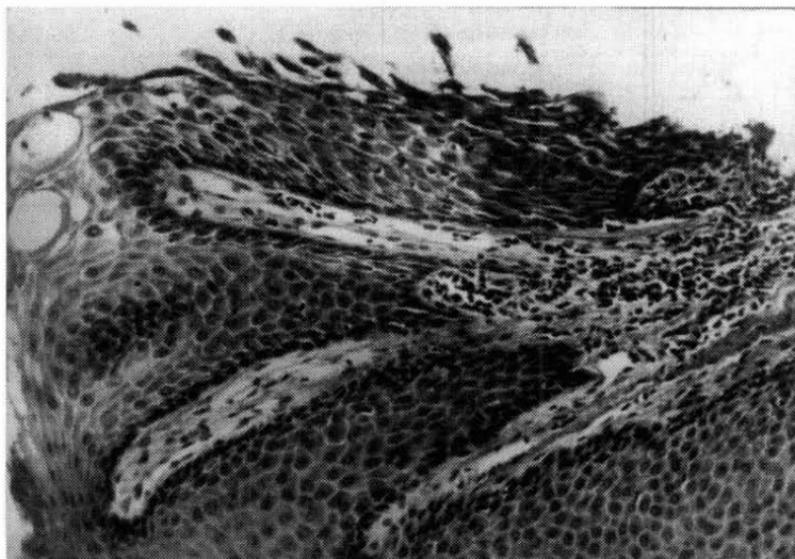


FIGURA 7 – A90CsA; C; Dia 90. Epitélios sulcular e bucal com projeções epiteliais semelhantes a "tubos de ensaio". Moderado infiltrado inflamatório mononuclear na lâmina própria. HE \pm 157x.

Discussão

Não dispomos, atualmente, de completas e conclusivas informações referentes às farmacocinética e farmacodinâmica da ciclosporina-A (CsA), o mecanismo patogênico pelo qual esta droga provoca hiperplasia gengival, os fatores associados com o aparecimento e desenvolvimento desta patologia e seu quadro histopatológico característico.

Em nosso trabalho, observamos, apesar de não ser este o propósito, ausência de um quadro de hiperplasia gengival clinicamente perceptível

em qualquer dos animais e em qualquer dos tempos experimentais. Histologicamente, pudemos observar nas biópsias obtidas após a administração de CsA um infiltrado inflamatório mononuclear localizado na lâmina própria abaixo do epitélio sulcular, variável em intensidade. Projeções epiteliais longas e afiladas semelhantes a "tubos de ensaio" somente foram observadas no tempo experimental de 90 dias. Estes resultados assemelharam-se aos relatados em outros trabalhos.^{9,14,20}

Pudemos constatar que a terapia sistêmica com CsA durante 45 e 90 dias, em macacos, aparentemente causou alterações histopatológicas compatíveis com o quadro de hiperplasia gengival induzida por esta droga no tempo experimental de 90 dias. A terapia durante 15 dias pareceu não ter sido suficiente para causar alterações histológicas significativas, a não ser pelo aparecimento de um discreto infiltrado inflamatório mononuclear, evidenciando, de acordo com outros relatos,²¹ que há um período mínimo de terapia com esta droga para produzir um quadro de hiperplasia gengival medicamentosa.

Mariani et al.¹⁴ consideraram que esta alteração patológica tem sido inapropriadamente denominada "hiperplasia". Em sua opinião, os termos "hiperplasia e hipertrofia" são incorretos, já que os padrões morfológicos não correspondem às características que distinguem estes fenômenos. Opinião por nós compartilhada, diante dos resultados obtidos em nosso trabalho. Os autores acreditam que "aumento dimensional do tecido gengival" seria uma denominação apropriada.

Quanto ao infiltrado inflamatório mononuclear, Mariani et al.¹⁴ observaram em biópsias de hiperplasia gengival por CsA uma notável infiltração de plasmócitos, enquanto Friskopp et al.⁹ observaram que o infiltrado inflamatório mononuclear observado adjacente ao epitélio juncional era composto por linfócitos T e monócitos e virtualmente nenhum linfócito B. Em nosso estudo, pudemos observar que o infiltrado era do tipo histio-linfo-plasmocitário, sem predominância evidente de nenhum tipo celular. Estas diferenças entre o nosso trabalho e o de Mariani et al.¹⁴ poderiam ser devidas ao fato de os autores terem trabalhado com humanos, ao passo que nosso estudo foi realizado em macacos. Não dispomos ainda de informações detalhadas e conclusivas sobre os processos imunológico e inflamatório, além do metabolismo em geral, que ocorrem nesses animais, comparativamente ao seres humanos. Evidências sugerem a existência de algumas diferenças, como, por exemplo, o fato de que pudemos observar, em todos os macacos de nosso estudo, e antes da realização de qualquer procedimento, ausência de um quadro clini-

camente perceptível de gengivite. Mesmo com a inexistência de cuidados rotineiros de higienização bucal, esses animais parecem ser relativamente “resistentes” à instalação de um quadro inflamatório gengival. Além da possibilidade da existência de uma placa bacteriana composta por uma microbiota peculiar dos macacos, poderia haver também uma resposta inflamatória e imunológica própria destes animais, o que poderia contribuir para essa relativa “resistência” à inflamação gengival. O que poderia, em parte, explicar as diferenças de resultado encontradas entre nosso trabalho e os anteriormente citados. Seymour & Jacobs²⁰ comentaram que não está claro se esse infiltrado inflamatório mononuclear está relacionado ao aumento gengival induzido pela CsA, à presença de gengivite ou ambos.

Muitos autores são concordes em que a placa bacteriana/inflamação gengival influenciam o desenvolvimento de hiperplasia gengival induzida pela ciclosporina-A.^{16,22,23} O exato mecanismo desta relação não está plenamente esclarecido. Segundo alguns autores, a inflamação gengival, mais propriamente do que a placa bacteriana em si, é que teria influência no processo.^{2,20} A suscetibilidade de um paciente às alterações gengivais induzidas pela CsA poderia estar relacionada a uma interação entre a droga e a inflamação local.²⁰ Uma resposta inflamatória possivelmente diferente dos macacos poderia ser, em parte, responsável por um desenvolvimento menos evidente de hiperplasia gengival induzida por CsA comparativamente ao observado em seres humanos.

Há possibilidade de que a placa bacteriana em si, ou um ou mais de seus componentes estejam envolvidos direta ou indiretamente nessa patologia. As espécies específicas que formam a placa podem ser importantes no desenvolvimento de hiperplasia gengival por CsA.¹ Estas considerações podem ser outra razão pela qual os macacos de nosso estudo apresentaram alterações histopatológicas menos evidentes, pois eles poderiam ter uma placa bacteriana qualitativamente diversa da encontrada em humanos.

Em nosso trabalho, o tempo de no máximo 90 dias de terapia com CsA pode ter sido insuficiente para a instalação de um quadro clinicamente visível e histologicamente mais evidente. Contudo, em razão das possíveis diferenças no metabolismo, bacteriologia, reações inflamatórias e imunológicas dos macacos, tempos experimentais mais longos poderiam não implicar o desenvolvimento de um quadro de hiperplasia gengival por CsA como visto clinicamente em humanos. Poderia ainda haver nestes animais, e à semelhança dos humanos, um problema de suscetibilidade individual.

Quanto à dosagem de CsA, alguns autores consideram que a concentração no plasma e/ou dosagem são determinantes críticos no desenvolvimento da hiperplasia gengival por CsA,^{8,22} enquanto outros contestam essa relação.¹⁶ Earl et al.⁸ ministraram, entre outras dosagens, 10 mg/kg/d de CsA em ratos durante 6 semanas, obtendo resultados histológicos significativos em relação ao aparecimento de um quadro de hiperplasia gengival. Segundo os autores, a análise de regressão mostrou uma significativa relação positiva entre dimensão gengival, dosagem e duração da administração da CsA. Nossos resultados são concordes com os obtidos por estes autores, pois notamos que a dosagem por nós empregada foi suficiente para produzir alterações histopatológicas no tecido gengival dos macacos, notáveis nos animais que ingeriram a CsA por tempos mais longos. Contudo, é possível que o tempo de emprego da CsA e a dosagem por nós utilizada, embora considerada alta para seres humanos, não foram ideais para o desenvolvimento mais evidente da referida patologia, talvez em virtude das possíveis diferenças no metabolismo dos macacos em relação às outras espécies animais.

Os resultados mostraram ausência de diferenças histológicas entre as biópsias obtidas dos quadrantes C e dos quadrantes RaP no momento 0 (zero) de nosso experimento. Contudo, em outros tempos experimentais, pode ser que o infiltrado inflamatório mononuclear comparativamente menor visto em alguns animais nos quadrantes RaP em relação aos quadrantes C seja em parte influenciado pela diminuição da inflamação gengival. Isto é, antes do início da terapia sistêmica com CsA, os macacos pareciam ter uma ausência clínica e histológica de gengivite; contudo, após a administração da droga, pode ter havido uma alteração desse quadro e, portanto, os procedimentos de raspagem e polimento dentais passaram a ter alguma influência.

Quanto à afirmação de que o aumento gengival devido à CsA resolve-se após a descontinuação da terapia,⁴ não pudemos chegar a uma conclusão, pois, como visto, alterações histológicas somente foram observadas na gengiva marginal dos macacos que tomaram a droga pelos tempos mais longos de nosso experimento. Não obstante, pudemos observar que o moderado infiltrado inflamatório mononuclear observado no grupo experimental cuja terapia com CsA foi de 45 dias manteve-se presente 45 dias após a descontinuação da droga.

Acreditamos que novos estudos são necessários para obtenção de maiores informações, o que nos levaria a sólidas bases científicas para podermos realizar a prevenção e/ou controle dessa patologia com maior efetividade.

Conclusão

Pela análise dos resultados obtidos de acordo com a metodologia por nós empregada, pudemos concluir que: 1. A terapia sistêmica com CsA levou ao aparecimento de infiltrado inflamatório mononuclear, variável em intensidade, na lâmina própria abaixo do epitélio sulcular da gengiva marginal de macaco; 2. A terapia sistêmica durante 45 e 90 dias com CsA promoveu o aparecimento de projeções epiteliais semelhantes a “tubos de ensaio” nos tecidos epiteliais sulcular e bucal; 3. Os procedimentos de raspagem e polimento dentais, realizados antes em todos os animais, e no A90CsA durante a terapia com CsA, pareceram influir somente no infiltrado inflamatório mononuclear observado no tecido conjuntivo da gengiva marginal dos macacos submetidos à terapia sistêmica com CsA, que foi comparativamente menor nos quadrantes RaP em relação aos quadrantes C.

NAGATA, M. J. H. et al. Influence of cyclosporin-A therapy in the gingival tissue. Histologic study in monkeys. *Rev. Odontol. UNESP (São Paulo)*, v.27, n.1, p.225-239, 1998.

■ **ABSTRACT:** *The present study was designed to analyse the possible histopathologic alterations of marginal gingiva of monkeys, after therapy with cyclosporin-A (CsA), in order to determine the influence of: a) the time of therapy and interruption period of the drug; and b) the scaling and polishing procedures performed before and during the therapy with the drug. Based on the results obtained according to the methodology used in our study, we can conclude that: 1. the systemic therapy with CsA induced to the appearance of a mononuclear inflammatory infiltrate, which has varied in intensity, in the connective tissue under the sulcular epithelium; 2. the systemic therapy with CsA during 45 and 90 days promoted the appearance of epithelial projections similar to “test tubes” in the sulcular and oral epithelium; 3. the scaling and polishing procedures performed before the therapy with CsA in all animals, and during the therapy in the animal which had received the drug during 90 days, seemed to influence only the mononuclear inflammatory infiltrate observed in connective tissue of gingiva of the monkeys that were submitted to the therapy with CsA. This inflammatory infiltrate was comparatively smaller in the side where the scaling and polishing procedures had been done than in the control side.*

■ **KEYWORDS:** *Inflammation; cyclosporin-A.*

Referências bibliográficas

- 1 BARBER, M. T., SAVAGE, N. W., SEYMOR, G. J. The effect of cyclosporin-induced gingival overgrowth. *J. Periodontol.*, v.63, p.397-404, 1992.
- 2 BROWN, R. S., BEAVER, W. T., BOTTOMLEY, W. K. On the mechanism of drug-induced gingival hyperplasia. *J. Oral. Pathol. Med.*, v.20, p.201-9, 1991.
- 3 CALNE, R. Y. et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases and 2 livers. *Lancet.*, v.2, p.1.033-6, 1979.
- 4 DALEY, T. D., WYSOCKI, G. P. *Gingival hyperplasia in diabetic children receiving cyclosporine treatment: a clinicopathological study*. Boston: American Academy of Oral Pathology, 1984. (Abstracts).
- 5 DALEY, T. D., WYSOCKI, G. P., DAY, C. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporin-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v.62, p.417-21, 1986.
- 6 DELILIER, G. L. et al. Light and electron microscopic study of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. *J. Periodontol.*, v.57, p.771-5, 1986.
- 7 DONGARI, A., McDONNELL, H. T., LANGLAIS, R. P. Drug-induced gingival overgrowth. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v.76, p.543-8, 1993.
- 8 EARL, F. et al. Dose-dependent gingival overgrowth induced by cyclosporin in rats. *J. Periodontol.*, v.66, p.594-8, 1995.
- 9 FRISKOPP, J., ENGSTROM, P. E., SUNDQVIST, K. G. Characterization of mononuclear cells in cyclosporin A induced gingival enlargement. *Scand. J. Dent. Res.*, v.94, p.443-7, 1986.
- 10 HASSELL, T. M., HEFTI, A. F. Drug-induced gingival overgrowth: old problem, new problem. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, v.2, p.103-37, 1991.
- 11 JAMES, J. A., IRWIN, C. R., LINDEN, G. The effects of culture environment on the response of human gingival fibroblasts to cyclosporin A. *J. Periodontol.*, v.66, p.339-44, 1995.
- 12 KING, G. N. et al. Prevalence and risk factors associated with leucoplakia, hairy leucoplakia, erythematous candidiasis and gingival hyperplasia in renal transplant recipients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v.78, p.718-26, 1994.
- 13 MACOVIK, J. A., OYER, P. E., STINSON, E. B. Four-year experience with cyclosporine for heart and heart-lung transplantation. *Transplant. Proc.*, v.17, p.97-101, 1985.
- 14 MARIANI, G. et al. Ultrastructural features of cyclosporine A-induced gingival hyperplasia. *J. Periodontol.*, v.64, p.1092-7, 1993.
- 15 McGAW, T., LAM, S., COATES, J. Cyclosporin-induced gingival overgrowth: correlation with dental plaque scores, gingivitis scores, and cyclosporin levels in serum and saliva. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v.64, p.293-7, 1987.

- 16 PERNU, H. E. et al. Gingival overgrowth among renal transplant recipients related to immunosuppressive medication and possible local background factors. *J. Periodontol.*, v.63, p.548-53, 1992.
- 17 PROCEEDINGS OF THE SECOND INTERNATIONAL CONGRESS ON CYCLOSPORINE. Washington, D. C. GRUNE: Philadelphia: Stratton, 1988. p.1-25.
- 18 ROSTOCK, M. H., FRY, H. R., TURNER, J. E. Severe gingival overgrowth associated with cyclosporin therapy. *J. Periodontol.*, v.57, p.294-9, 1986.
- 19 SCHULTZ, A. Eruption and decay of the permanent teeth in primates. *Am. J. Phys. Antrop.*, v.19, p.489-581, 1935.
- 20 SEYMOR, R. A., JACOBS, D. J. Cyclosporin and the gingival tissues. *J. Clin. Periodontol.*, v.19, p.1-11, 1992.
- 21 SEYMOR, R. A., SMITH, D. G., ROGERS, S. R. The comparative effects of azathioprine and cyclosporin on some gingival health parameters of renal transplant patients. A longitudinal study. *J. Clin. Periodontol.*, v.14, p.610-3, 1987.
- 22 SOMACARRERA, M. L. et al. Factors related to the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth in transplant patients. A longitudinal study. *J. Periodontol.*, v.65, p.671-5, 1994.
- 23 TYLDESLEY, W. R., ROTTER, E. Gingival hyperplasia induced by cyclosporin-A. *Br. Dent. J.*, v.157, p.305-9, 1984.