

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS ODONTOLÓGICAS  
ASSOCIAÇÃO COM O PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**PREVALÊNCIA E GRAVIDADE DO AUMENTO GENGIVAL  
ASSOCIADO À CICLOSPORINA EM TRANSPLANTADOS  
RENAIS NO HUSM**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Luiz Augusto Wentz**

Santa Maria  
2010

**PREVALÊNCIA E GRAVIDADE DO AUMENTO GENGIVAL  
ASSOCIADO À CICLOSPORINA EM TRANSPLANTADOS  
RENAIS NO HUSM**

por

**Luiz Augusto Wentz**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, da Universidade Federal  
de Santa Maria (UFSM/UFRGS),  
como requisito parcial para obtenção do grau de  
**Mestre em Ciências Odontológicas**

**Orientador: Prof. Dr. Cassiano Kuchenbecker Rösing**  
**Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Heitor Cunha Moreira**

Santa Maria  
2010

**Universidade Federal de Santa Maria  
Centro de Ciências da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas  
Associação com o Programa de Pós-Graduação em Odontologia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,  
aprova a Dissertação

**PREVALÊNCIA E GRAVIDADE DO AUMENTO GENGIVAL  
ASSOCIADO À CICLOSPORINA EM TRANSPLANTADOS RENAIIS  
NO HUSM**

elaborada por  
**Luiz Augusto Wentz**

como requisito parcial para o grau de  
**Mestre em Ciências Odontológicas**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

---

**Cassiano Kuchenbecker Rösing, Dr. (UFRGS)**  
(Presidente/Orientador)

---

**Marilene Issa Fernandes, Dra. (UFRGS)**  
(membro)

---

**Thiago Machado Ardenghi, Dr. (UFSM)**  
(membro)

Santa Maria, 16 de março de 2010.

À **Deus**, por sua grandeza e amor infinitos, vistos em sua maravilhosa criação e confirmados na pessoa de **Jesus Cristo**.

À **Michele**, o amor da minha vida, por sua presença e auxílio, todos os dias.

Ao meu filho **Emanuel**, pela pureza, amor e alegria de viver.

## AGRADECIMENTOS

Quero agradecer, de todo o meu coração, a todas as pessoas e entidades que contribuíram de maneira relevante para a elaboração deste trabalho, e pela participação de mais um momento especial em minha vida que aqui se torna real. A todos que me brindaram com suas vidas para que isso fosse possível.

Ao meu pai, **Luiz Carlos**, por ser o meu melhor amigo e me dar total apoio sem medir esforços, e à minha mãe **Lourdes Claci** pelo amor, carinho e dedicação desde antes de eu nascer.

Ao meu sogro **Reni Martinez** pela atenção e exemplo de vida, e à minha sogra **Derci**, que me acolheu por muitos dias como um filho.

Aos meus avôs, tios, primos e cunhados, à família como um todo, vocês são o meu refúgio e fortaleza em quem eu confio. Amo vocês.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Cassiano Kuchenbecker Rösing**, por ser um grande mestre e exemplo pessoal e profissional. Obrigado por ter acreditado em mim me dando essa oportunidade.

Ao meu mestre e amigo, **Prof. Dr. Carlos Heitor Cunha Moreira**, orientador de plantão, sempre presente em minha formação, desde a graduação. Tens sido também um exemplo para mim por seu caráter e dedicação ao trabalho. Obrigado mais uma vez por ter aceitado esse desafio comigo, e pelas horas de ensino e sabedoria que de

À professora **Dra. Karla Zanini Kantorski**, obrigado por me dar o incentivo e participar com a sua experiência, me ajudou muito. Foi muito bom poder contar com você também.

**Sara**, seu trabalho e companheirismo durante esse tempo foram muito importantes.

Meu muito obrigado por teu auxílio, presteza e principalmente amizade que criamos.

Deus te abençoe, jovem promessa.

Aos futuros colegas de trabalho, **Guilherme e Paula**,  
que se empenharam bastante, nos auxiliando no que fosse preciso.

Obrigado pelo esforço.

Ao setor de Nefrologia do HUSM, na pessoa do **Dr. Henry Mór Pansard** e do colega  
**Dr. Marcos Azambuja**, eu agradeço o salutar recebimento de nossa equipe, a  
prontidão em nos ajudar abrindo as portas para este trabalho, e o convívio amistoso.

Sua ajuda foi essencial também nessa obra.

Ao meus chefes no Hospital de Guarnição de Santiago,  
o Diretor **Ten. Cel. Alexandre Gomes Ferreira Braga**, e os chefes da Divisão  
Odontológica, o **Maj. Milton Luis Mantey** e a **Cap. Ana Cristina Soccol Cogo**.  
Pessoas honrosas e de excelente espírito de liderança, e que me apoiaram para a  
realização do mestrado. Muito obrigado.

Agradeço também aos colegas de toda a família militar,  
pela camaradagem e os bons momentos que vivemos.

À Coordenação do Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas,  
obrigado pelo eficiente trabalho realizado junto aos alunos e professores que vem  
tornando o programa cada vez mais aprimorado.

Ao **Apóstolo Levi** e **Pra. Cristiane**, seria impossível expressar em palavras toda a  
minha gratidão. Vocês são muito importantes para mim, amo vocês. Obrigado.

Aos meus amados pastores **Daniel** e **Letícia Rivero**, a fé dos quais quero imitar,  
atentando para sua maneira de viver. Me ensinam muito.

Ao inseparável amigo e irmão **Marciano de Freitas Borges**,  
que acredito que Deus colocou em meu caminho com muita graça.

Você é muito especial para mim. Obrigado por tudo, tudo, tudo.

Te amo meu amigo, mais chegado que um irmão.

Aos colegas de pós-graduação, pela parceria e pelos momentos de descontração  
que passamos. Deus os abençoe.

Aos professores amigos **Fabício Zanatta** e **Raquel Antoniazzi** pelos incentivos  
e auxílios impagáveis. Vocês colaboraram muito para meu crescimento.

À todos os professores que me ajudaram e comigo participaram desta caminhada.  
Que Deus continue iluminando os seus caminhos.

A todos aqueles que me deram a maior força durante este curso e as viagens. Que o  
Senhor Deus te recompense, segundo a Sua graça.

A você que está lendo... Que o Senhor Jesus Cristo te ilumine com Seu amor  
e Sua Palavra. Você vale mais que o mundo inteiro. Paz.

“Eu sou o CAMINHO, a VERDADE e a VIDA. Ninguém vem ao Pai, senão por mim.”

João 14:6

**Jesus Cristo**



## RESUMO

Dissertação de Mestrado  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas  
Universidade Federal de Santa Maria  
Associação com o Programa de Pós-Graduação em Odontologia  
da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

### **AUMENTO GENGIVAL ASSOCIADO À CICLOSPORINA EM TRANSPLANTADOS RENAIIS NO HUSM**

AUTOR: Luiz Augusto Wentz

ORIENTADOR: Cassiano Kuchenbecker Rösing

Data e local da defesa: Santa Maria, 16 de março de 2010.

**Justificativa:** Aumento gengival (AG) é um achado freqüente em pacientes que utilizam Ciclosporina (CsA). Os mecanismos dessa associação não são totalmente conhecidos e apontam para um modelo multifatorial, com doses e associações com outras drogas, como bloqueadores de canais de cálcio (BCC). Novos protocolos de imunossupressão vêm ajustando fármacos e doses visando obter melhores resultados na terapia, diminuindo também os efeitos adversos. **Objetivo:** Este estudo tem por objetivo investigar a prevalência e a gravidade de aumento gengival em transplantados renais medicados com CsA, e possíveis associações com fatores farmacológicos e clínicos. **Metodologia:** Utilizando um delineamento transversal, foram examinados 63 transplantados renais em terapia com CsA no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). Dados demográficos, farmacológicos e periodontais foram coletados. Para a análise dos dados, foram utilizados o teste t não-pareado e qui-quadrado a fim de comparar as médias das variáveis para os grupos com e sem aumento gengival. **Resultados:** Uma taxa de resposta de 86,3% foi obtida. Ao todo 40% dos pacientes apresentaram algum grau de AG. Onze apresentaram escores acima de 10% e apenas 5 com 30%. A média de AG foi baixa (6,79). Pacientes que utilizam nifedipina apresentaram maior prevalência de AG, sem significância estatística. As médias de dosagem e níveis séricos de CsA foram 3,20 mg/kg/dia e 156,12 ng/ml, respectivamente. Não houve diferença estatística dessas variáveis entre os indivíduos com e sem aumento gengival e entre os grupos nifedipina e sem BCC ou verapamil. **Conclusão:** No presente estudo, o AG associado à CsA apresentou valores de prevalência e gravidade reduzidos, independentemente das interações medicamentosas.

**Palavras-chave:** Aumento gengival; ciclosporina; bloqueador de canal de cálcio.

## ABSTRACT

**Background:** Gingival enlargement (GE) is a frequent finding in cyclosporin users. The mechanisms of this association are not totally known and point out to a multifactorial model, with dose and associations with calcium channel blockers. Novel immunosuppression protocols are adjusting for drugs and dosages. **Aim:** This study aimed at investigating the prevalence and severity of gingival enlargement in renal transplanted individuals under cyclosporin and possible associations with clinical and pharmacological findings. **Methods:** With a cross-sectional design, 63 renal transplanted patients under cyclosporin therapy from the University Hospital of the Santa Maria Federal University were examined. Demographic, pharmacological and periodontal variables were assessed. Data analysis, independent sample t test and chi square were used to compare means values of different variables, comparing groups with or without gingival enlargement. **Results:** A response rate of 86,30% was achieved. In total, 40% of the patients presented some degree of GE. Eleven presented scores >10% and only 5 presented scores of 30%. Mean value for GE was low ( $6,79 \pm 15,83$ ). Patients under nifedipine presented higher prevalence of GE, without reaching statistical significance. Mean values for serum levels of CsA were  $3,20 \pm 0,94$  mg/kg/day and  $156,12 \pm 162,75$  ng/ml, respectively. No statistically significant differences among individuals with or without GE was obtained relating to the use of nifedipine and/or none/verapamil. **Conclusion:** A lower prevalence and severity of GE was found in relation to previous studies, independent to the drug association.

**Key-Words:** Gingival enlargement, cyclosporin, calcium channel blocker

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>12</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>18</b>
<b>2.1 Objetivo Geral.....</b>	<b>18</b>
<b>2.2 Objetivos Específicos.....</b>	<b>18</b>
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>19</b>
<b>3.1 Delineamento.....</b>	<b>19</b>
<b>3.2 Sujeitos da Pesquisa.....</b>	<b>19</b>
3.2.1 Critérios de Elegibilidade.....	19
3.2.2 Considerações Éticas.....	19
<b>3.3 Coleta de Dados.....</b>	<b>20</b>
3.3.1 Treinamento e Calibragem.....	20
3.3.2 Entrevista.....	21
3.3.3 Exame Clínico Periodontal.....	21
3.3.4 Aumento de Volume Gengival.....	22
<b>3.4 Análise Estatística.....</b>	<b>23</b>
<b>4 ARTIGO.....</b>	<b>25</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>43</b>
<b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>44</b>
<b>7 APÊNDICE.....</b>	<b>47</b>
<b>7.1 Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....</b>	<b>47</b>
<b>7.2 Apêndice 2 – Entrevista.....</b>	<b>48</b>
<b>8 ANEXOS.....</b>	<b>52</b>
<b>8.1 Anexo 1 - Carta de Aprovação do Comitê de Ética.....</b>	<b>52</b>
<b>8.2 Anexo 2 – Ficha de Exame 1 (PS, PI, SS).....</b>	<b>53</b>
<b>8.3 Anexo 3 – Ficha de Exame 2 (IP, IG, FRP).....</b>	<b>54</b>

## 1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Nos dias atuais, a atividade de transplante de órgãos sólidos e tecidos tem se desenvolvido de uma maneira extraordinária. Nesse cenário, vale ressaltar que o Brasil ocupa o segundo lugar em número absoluto de transplantes, atrás apenas dos Estados Unidos, e tem o maior programa público de transplantes no mundo. Segundo o Ministério da Saúde, foram realizados 8.192 transplantes pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no primeiro semestre do ano de 2009 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgão (ABTO) mostram que, no ano de 2007, foram realizados 3.397 transplantes de rim (ABTO, 2010).

O paciente transplantado deve receber drogas imunossupressoras para prevenir e reduzir o risco de rejeição do órgão recebido pelo restante de sua vida. Existem, atualmente, três classes de drogas imunossupressoras: 1) drogas de indução que são dadas no pré-transplante; 2) drogas para tratamento de rejeição aguda; e 3) as drogas de manutenção, entre elas a Ciclosporina-A (CsA), a mais importante para o contexto deste trabalho, (IANHEZ, 2004).

A partir da década de 1980, a taxa de sucesso dos transplantes renais aumentou, devido à introdução da CsA como droga imunossupressora. Trata-se de um polipeptídeo cíclico, produzido pelo fungo *Tolypocladium inflatum*. A descoberta de suas propriedades imunossupressoras, atribuída a Jean Borel, ocorreu na década de 1970, na Suíça, e seu primeiro uso relatado em transplantados renais foi por Calne e colaboradores, em 1978 (HALLMON & ROSSMAN, 1999).

O exato mecanismo de ação da CsA não é totalmente conhecido, mas sabe-se que sua efetividade se deve à ação inibitória específica e reversível (via calcineurina) da produção de linfócitos imunocompetentes. Os linfócitos T são preferencialmente inibidos, sendo as células T-auxiliares o principal alvo, embora células T-supressoras também podem ser suprimidas. Especificamente, a CsA inibe a síntese de interleucina-2 (IL-2) quando usada nas dosagens orais de 10-20mg/kg de peso por dia (concentração sérica de 100-400 ng/ml) (HALMONN & ROSSMANN, 1999).

De acordo com Seymour & Jacobs (1992), a CsA suprime a imunidade humoral (linfócitos B) e, em maior extensão, a imunidade celular (linfócitos T). A droga inibe a habilidade dos linfócitos T-citotóxicos de responder à interleucina 2,

provavelmente devido a um bloqueio dos receptores de IL-2 dessa célula. Além disso, o processo parece ser seletivo em sua ação nos linfócitos T, sendo que se observa que os linfócitos T-supressores são resistentes, enquanto que os linfócitos citotóxicos e células T-auxiliares são sensíveis à droga. A CsA também produz imunossupressão pela inibição da ativação de macrófagos, prevenindo a produção de receptores de interleucina-1 (IL-1) na superfície das células T-auxiliares. Portanto, CsA parece ser seletiva em sua ação em linfócitos T. (SEYMOUR & JACOBS, 1992).

Esse fármaco rapidamente passou por estudos experimentais em animais e tornou-se o de primeira escolha em imunossupressão para pacientes transplantados (SEYMOUR & JACOBS, 1992). Contudo, a despeito do sucesso em prevenir rejeição, vários estudos têm demonstrado uma variedade de importantes efeitos adversos indesejados, destacando-se a hipertensão arterial, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, dislipidemia, *diabetes mellitus* e hiperuricemia (HALLMON & ROSSMANN, 1999).

Do ponto de vista odontológico, o principal efeito colateral dos inibidores da calcineurina (em especial a ciclosporina) é o aumento de volume gengival. Essa associação entre a droga e o efeito adverso está bem documentada na literatura e os primeiros relatos já surgiram na década de 1980, quando a CsA surgiu como imunossupressor. Estudos experimentais subseqüentes, realizados em animais, confirmaram esse achado, quando cães e gatos que receberam ciclosporina, apresentaram aumento gengival (RYFFEL *et al.*, 1983).

Seibel *et al.* (1989) estudaram os efeitos da CsA nos tecidos gengivais de 12 cães da raça beagle. Foram feitas análises clínicas, histológicas e da concentração sanguínea de CsA durante 18 semanas. Os resultados mostraram que houve crescimento gengival em 42% dos animais e que o aumento estava diretamente relacionado com a concentração da droga no sangue. Nos animais que não apresentaram crescimento gengival, a concentração da droga manteve-se baixa durante todo o experimento.

Em outro estudo, realizado em furões domesticados, Fischer & Klinge (1994) sugerem que o sistema imune celular pode ser importante nos mecanismos defensivos em resposta à doença periodontal. Características clínicas e histológicas do efeito da CsA foram comparadas em sítios com doença periodontal induzida por ligaduras de seda (teste), e sítios sadios (controle). Os resultados mostraram que

após 14 e 28 dias, maiores valores de profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e aumento de volume gengival foram encontrados nos sítios teste. Do ponto de vista histométrico da destruição perodontal, houve maior reabsorção óssea também nos sítios teste.

Os primeiros casos de aumento gengival associados à ciclosporina foram relatados na literatura odontológica por Rateitschak-Plüss *et al.*, em 1983. Desde então, vários relatos de casos e estudos subsequentes têm investigado esse fenômeno e os fatores que podem influenciar a sua incidência e gravidade..

A prevalência de aumento gengival associado à CsA é bastante variável na literatura, com valores entre 25 e 81%, dependendo da população do estudo, do índice utilizado, dosagem da droga, concentração sérica, duração da terapia, ou interações com outros fármacos administrados concomitantemente (SEYMOUR & JACOBS, 1992). O mais recente sistema de classificação das doenças periodontais classifica o problema dentro da categoria “doenças gengivais induzidas por placa e modificadas por medicamento” como “aumento gengival influenciado por medicamento” (ARMITAGE, 1999). O aumento caracteriza-se como um distúrbio do metabolismo do colágeno, levando a um acúmulo excessivo das fibras de colágeno do tipo I no tecido conjuntivo gengival, um perfil desequilibrado de citocinas e vários graus de inflamação, incluindo mudanças vasculares, epiteliais e infiltrado celular plasmocitário (TRACKMAN *et al.*, 2004).

O tecido gengival aumentado pode encontrar-se localizado ou generalizado, ser leve, moderado ou grave. O aumento de volume fica restrito à gengiva inserida, e pode estender-se coronariamente. Essa é uma condição que pode causar desconforto para os indivíduos afetados, pois pode interferir na fala, mastigação e medidas de higiene bucal. Na maioria dos casos, o aumento gengival associado à Ciclosporina é mais grave na face vestibular dos dentes anteriores, afetando também a estética (TYLDESLEY & ROTTER, 1984). O envolvimento pode ser tão grave a ponto de causar problemas psicológicos para aqueles que apresentam esse efeito colateral (JAMES *et al.*, 2000).

Como nem todos os pacientes desenvolvem aumento gengival induzido por drogas, os termos “*responders*” e “*nonresponders*” têm sido utilizados na literatura para identificar aqueles que apresentam ou não alterações gengivais, suas diferenças individuais e, talvez, uma predisposição genética (HALLMON & ROSSMAN, 1999). Em pacientes considerados “de risco” para desenvolver esse

aumento gengival, usualmente, essa alteração ocorre dentro de 3 meses de utilização das doses de CsA (SEYMOUR *et al.*, 1987). Sobretudo, casos foram relatados em apenas 1 mês após o início do tratamento (TYLDESLEY & ROTTER, 1984).

Há outros fatores relacionados ao aumento de volume gengival associados à ciclosporina. Um deles, de grande importância, é a utilização de bloqueadores de canais de cálcio (BCCs). Esses antagonistas do cálcio, como a nifedipina e o verapamil, são utilizados como anti-hipertensivos, para amenizar os efeitos colaterais nefrotóxicos (vasoconstrição renal) da CsA (JAMES *et al.*, 2000). Pesquisas sugerem que esses fármacos não apenas reduzem a nefrotoxicidade como também potencializam o efeito imunossupressor da CsA (WEIR *et al.*, 1991).

Embora com prevalência um pouco menor do que a CsA, os antagonistas do cálcio, quando utilizados independentemente, podem induzir o aumento de volume gengival (BARCLAY *et al.*, 1992). Altas doses de ciclosporina e sua combinação com BCC mostraram aumentar consideravelmente o risco e a gravidade do aumento gengival (THOMASON *et al.*, 1993).

Um estudo, publicado recentemente por Greenberg *et al.* (2008), avaliou 115 pacientes transplantados renais junto à Unidade de Transplante Renal da Universidade da Califórnia (São Francisco, EUA). O estudo investigou a prevalência e a gravidade do aumento de volume gengival nesses pacientes em relação ao uso da Ciclosporina controlando para os efeitos de bloqueadores de canais de cálcio (BCC) e controle de placa e utilizando para aumento gengival o índice de Aas (Aas, 1963). Os resultados mostraram que usuários de ciclosporina e BCC apresentaram a maior prevalência de aumento de volume gengival (76%) e também o maior nível de gravidade (grau 4), enquanto que os pacientes que não utilizavam a droga apresentaram a prevalência mais baixa (13%). Além disso, o modelo de regressão logística revelou que pacientes que utilizam BCC tiveram 3.4 vezes mais chance de apresentar aumento de volume gengival do que aqueles que não fazem uso dessas drogas. Os pacientes pertencentes ao grupo de pobre controle de placa (>40% dos sítios com placa visível em 12 ou mais dentes) também tiveram seu risco significativamente aumentado em 5.4 vezes para apresentar aumento gengival.

No Brasil, Costa *et al.* (2006) avaliaram, através do Índice de Seymour (1985), a prevalência e a gravidade do aumento gengival, além de fatores de risco a ele

associados, em pacientes transplantados renais tratados sob os regimes de ciclosporina e tacrolimus. Seus resultados mostraram que os indivíduos imunossuprimidos com CsA tiveram maior média de escores de aumento gengival (29%), comparados ao grupo tacrolimus (16,9%). A prevalência também foi maior naqueles que tomavam ciclosporina (38,1%). No modelo multivariado final, os fatores índice de sangramento papilar, dose de azatioprina e uso concomitante de BCCs, ficaram significativamente associados com a gravidade do aumento gengival em ambos os grupos. Esses resultados reforçam a alta prevalência de aumento gengival associado à ciclosporina. Também reforçam a existência de outros fatores, supracitados, que podem ter efeito sinérgico a essa droga, potencializando o efeito adverso e aumentando sua gravidade.

Ellis *et al.* (2004) compararam a prevalência de aumento gengival, em indivíduos que recebiam CsA ou tacrolimus, e observaram que a prevalência e a gravidade de crescimento gengival era menor em indivíduos que faziam uso de tacrolimus.

Vários estudos vêm tentando associar a etiologia do crescimento gengival em indivíduos transplantados que utilizam drogas imunossupressoras com níveis de placa bacteriana (SEYMOUR *et al.*, 1991), presença de doença periodontal, dosagem e duração da terapia, concentração plasmática da droga (SEYMOUR & JACOBS, 1992) e suscetibilidade genética (DROZDZIK *et al.*, 2005). Os mecanismos precisos de aumento gengival, associados à CsA, permanecem incertos. Os achados clínicos sugerem que a prevalência e a gravidade desse efeito adverso da droga estão na dependência desses outros fatores. Portanto, sugerem-se associações sobre o efeito adicional de alguns preditores, pois, tanto a influência individual de cada um deles, como a exata patogênese do crescimento gengival permanecem desconhecidas (PERNU *et al.*, 1993), justificando a necessidade de mais investigações sobre o tema.

A literatura atual mostra diferentes respostas ao uso de CsA, devido ao grande número de variáveis inter e intra-pacientes (MEALEY, 1996). Há necessidade de um maior conhecimento a respeito da etiopatogenia desses crescimentos gengivais. Além disso, a terapia imunossupressora utilizada no transplante de órgãos apresentou importantes avanços nas duas últimas décadas. Ao outrora chamado protocolo clássico com prednisona e azatioprina acrescentaram-se a ciclosporina, no início dos anos 1980, e, posteriormente,



diversas drogas hoje incorporadas à prática clínica: o tacrolimus, os micofenolatos (mofetil e sódico) e as rapamicinas (sirolimus e everolimus). Novos protocolos de imunossupressão, visando à individualização dos fármacos e doses em transplantados renais, estão sendo realizados. Nesse sentido, a diminuição nas concentrações na prescrição de ciclosporina faz parte dos protocolos de imunossupressão utilizados atualmente, os quais podem ter impacto tanto na prevalência quanto na gravidade de aumento de volume gengival anteriormente relatado.

Considerando os fatos anteriormente apontados, o presente estudo procura explorar a prevalência e gravidade do aumento de volume gengival, associado à ciclosporina, em pacientes transplantados renais, controlando para outros preditores, como: uso de bloqueadores de canais de cálcio, placa supragengival, doença periodontal e características demográficas e farmacológicas. Para a equipe multidisciplinar e para os pacientes, um maior conhecimento sobre o tema é imprescindível para o sucesso em sua prevenção e tratamento.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar a prevalência e a gravidade de aumento de volume gengival em transplantados renais e as possíveis associações entre as condições periodontais e os medicamentos utilizados por esses pacientes.

### **2.2 Objetivos Específicos:**

- descrever as condições periodontais dos pacientes transplantados renais;
- determinar a prevalência e a gravidade do aumento de volume gengival associadas à administração de Ciclosporina (CsA), na presença e ausência de bloqueadores de canais de cálcio (BCC), em pacientes transplantados renais;
- avaliar a possível associação entre os medicamentos administrados ao paciente transplantado e os descritores periodontais clínicos;
- buscar possíveis associações de aumento de volume gengival com fatores farmacológicos e clínicos.

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 Delineamento**

Este estudo teve um delineamento observacional transversal, que avaliou pacientes do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

#### **3.2 Sujeitos da Pesquisa**

Foram selecionados voluntários adultos (maiores de 18 anos) de ambos os sexos, transplantados renais no Centro de Transplantes do Hospital Universitário de Santa Maria (UFSM). Os exames foram realizados no período de janeiro a setembro de 2009.

##### **3.2.1 Critérios de Elegibilidade**

Participaram do estudo os voluntários que apresentaram as seguintes características (critérios de inclusão):

- ter pelo menos 6 dentes anteriores;
- pacientes transplantados utilizando ciclosporina há pelo menos 6 meses;
- último tratamento periodontal realizado há 6 meses antes do exame para o presente estudo

O número total de pacientes que preenchem os critérios de elegibilidade foi 73. Desses, foram examinados 63 pacientes transplantados renais do Serviço de Nefrologia do HUSM.

##### **3.2.2 Considerações Éticas**

O projeto de pesquisa e o consentimento livre e esclarecido estão de acordo com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos (resolução número 196/96 do Conselho Nacional de Saúde) e foram submetidos e aprovados pela comissão de ética em pesquisa da Universidade

Federal de Santa Maria (anexo 1). Os voluntários foram informados dos possíveis riscos advindos da participação no estudo (desconforto do exame) e convidados a participar, tendo lido e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1).

### **3.3 Coleta de Dados**

Os pacientes elegíveis foram submetidos a um exame clínico periodontal, realizado por dois examinadores previamente treinados e calibrados. Foram examinados todos os dentes, exceto terceiros molares. Os pacientes responderam a um questionário, de acordo com seus dados pessoais, história médica, incluindo a dosagem de CsA e o tempo de transplante.

Dados médicos e farmacológicos foram obtidos dos registros clínicos de cada indivíduo (prontuário médico). Como parte do manejo clínico em longo prazo, pacientes que recebem transplante são regularmente avaliados quanto à concentração total sanguínea e plasmática de ciclosporina. Os dados do exame mais próximo à data do exame bucal foram registrados e utilizados na análise.

Os registros médicos foram cuidadosamente examinados e os dados confirmados pelo corpo clínico do hospital.

#### **3.3.1 Treinamento e Calibragem**

O questionário empregado na entrevista foi previamente testado em relação ao entendimento de suas questões e aplicado para cada indivíduo por dois entrevistadores previamente treinados.

Dois examinadores treinados e calibrados realizaram as medidas clínicas deste estudo. Os examinadores foram treinados para acessar as variáveis periodontais, com a definição dos parâmetros clínicos, instrumentos de medida e as técnicas corretas de medição. A reprodutibilidade intra-examinador foi medida através de exames repetidos com intervalos de uma hora, em 10% da amostra, com as medições da profundidade de sondagem e nível de inserção clínica. A reprodutibilidade inter-examinador, foi avaliada através do exame do mesmo paciente por ambos examinadores. Devido à natureza dos índices, as verificações da presença de placa e de inflamação gengival foram apenas treinadas pelos

examinadores. Os valores de kappa ponderado ( $\pm 1$  mm) para profundidade de sondagem e nível de inserção clínica foram respectivamente: antes do estudo, examinador 1, 0,93 e 0,83; examinador 2 0,95 e 0,91; inter examinadores 0,94, 0,78. Durante o estudo: examinador 1, 0,98 e 0,89; examinador 2, 0,96, 0,94; inter examinadores 0,96, 0,35.

Os mesmos examinadores foram treinados para as graduações do aumento de volume gengival de acordo com o índice de Seymour *et al.* (1985).

### 3.3.2 Entrevista

A entrevista foi realizada por entrevistadores treinados, previamente aos exames.

Foram abordadas questões quanto a dados demográficos, socioeconômicos, psicossociais, hábitos comportamentais, condições atuais e prévias ao transplante, história odontológica e médica, incluindo o uso de medicações (apêndice 2). As informações médicas foram obtidas dos prontuários dos pacientes.

### 3.3.3 Exame Clínico Periodontal

Os exames periodontais foram realizados nas Clínicas Odontológicas da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Santa Maria e no consultório odontológico do HUSM (localizado na ala II junto à Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial), conforme a acessibilidade e preferência do sujeito de pesquisa. Os dados foram anotados por um assistente treinado em fichas de anotação.

Para o registro das condições periodontais, os pacientes foram acomodados na cadeira odontológica e foram utilizados espelho bucal plano e sonda periodontal (P.C.P. UNC Trinity), além de luz refletora, sugador e ar comprimido. Todos os dentes permanentes erupcionados, excluindo-se os terceiros molares, quando presentes, foram examinados. Os parâmetros registrados em seis sítios por dente, correspondentes às superfícies méso-vestibular, médio-vestibular, disto-vestibular, méso-lingual, médio-lingual e disto-lingual. Os pacientes que apresentassem necessidade de tratamento odontológico foram encaminhados para a própria clínica da faculdade.

As seguintes variáveis clínicas periodontais foram avaliadas:

1. Índice de Placa (IPI) de Silness e Løe (1964): foi registrada presença dos escores 0, 1, 2 e 3 de placa bacteriana, com utilização de sonda, após secagem da superfície dentária com ar comprimido.

2. Índice Gengival (IG) de Løe e Silness modificado por Løe (1967): foi registrada presença dos escores 0, 1, 2 e 3 com utilização de sonda periodontal.

3. Fatores Retentivos de Placa (FRP): foi registrada a presença de cálculo supragengival, cavidades e restaurações mal adaptadas, com falta ou excesso de material.

4. Profundidade de Sondagem (PS): a distância entre a margem da gengiva e a porção mais apical sondável da bolsa/sulco foi medida em milímetros e arredondada para o milímetro mais próximo.

5. Nível de Inserção Clínica (NIC): distância da junção amelo-cementária (JAC) até a porção mais apical sondável da bolsa/sulco.

6. Sangramento à sondagem (SS): presença de sangramento periodontal realizado conjuntamente com o exame da PS.

7. O aumento de volume gengival foi analisado por exame visual baseado nos trabalhos de Seymour (1985).

#### 3.3.4 Aumento de Volume Gengival

A avaliação e a classificação no que se refere à gravidade do aumento de volume gengival dos pacientes foram feitas através de inspeção visual para os registros. Os escores para aumento gengival estão baseados no Índice de Seymour (1985) (figura 1):

- As papilas vestibulares e linguais dos seis dentes anteriores (canino a canino, superiores e inferiores), são graduadas com escores entre 0 e 5, dependendo da magnitude do aumento de volume em ambos os sentidos, vertical e horizontal.

- Sendo assim, 20 papilas (5 superiores vestibulares, 5 superiores linguais, 5 inferiores vestibulares, 5 inferiores linguais) foram analisadas. O escore máximo de cada papila pode ser de 5. Com esse índice, o indivíduo pode apresentar um escore máximo de 100.

- Os dados, portanto, foram expressos em porcentagem.

A espessura gengival no sentido vestibulo-lingual foi graduada em 0, 1 e 2, da seguinte maneira:

- **Grau 0:** normal;
- **Grau 1:** espessada de normal a 2 mm;
- **Grau 2:** espessada de normal a mais de 2 mm.

A extensão do aumento de volume no sentido méso-distal das coroas adjacentes são graduados em 0, 1, 2 e 3 nas faces vestibular e lingual conforme o critério a seguir:

- **Grau 0:** normal;
- **Grau 1:** de normal a 1/3 da metade da face vestibular ou lingual;
- **Grau 2:** de 1/3 a 2/3 da metade da face vestibular ou lingual;
- **Grau 3:** de 2/3 a metade da face vestibular ou lingual;

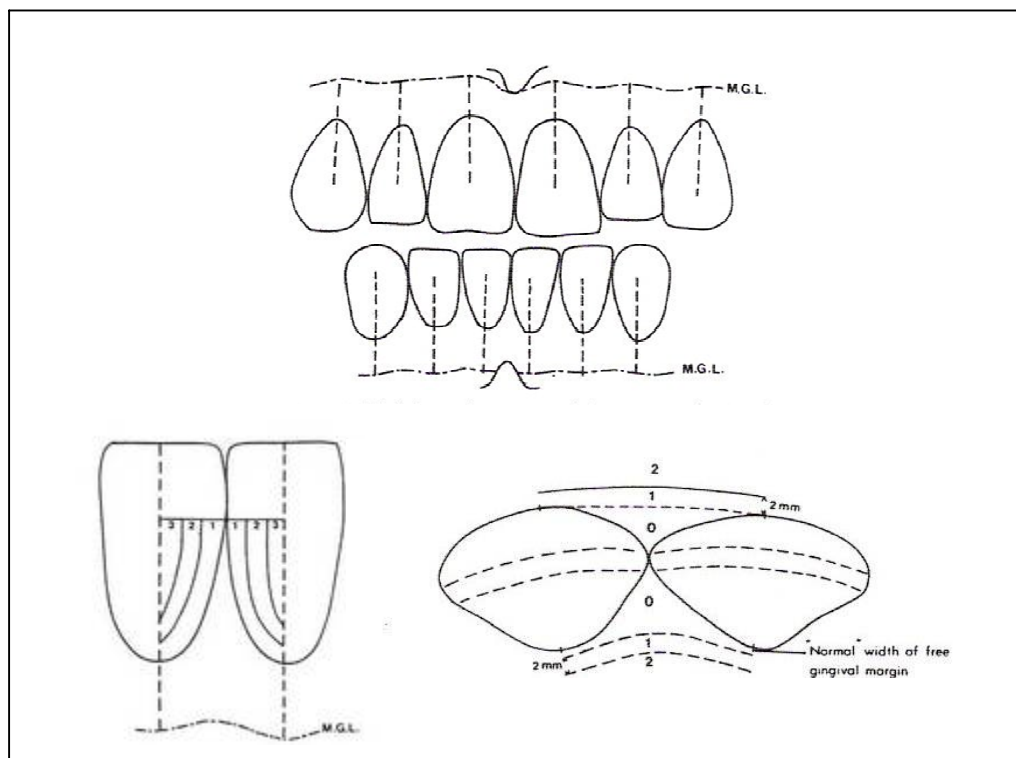


Figura 1: Divisão dos dentes anteriores em unidades gengivais (sentidos vestibulo-lingual e méso-distal)  
(M.G.L.= linha mucogengival)

### 3.4 Análise Estatística

Dados descritivos dos parâmetros clínicos periodontais IPI, IG, FRP, PS, NIC e SS foram calculados e avaliados através de suas médias e desvios-padrão. Dados

demográficos e comportamentais e associados aos transplantes foram descritos através de seus números absolutos e seus respectivos percentuais.

Foi calculada a prevalência de aumento de volume gengival nos pacientes transplantados e o AG foi estratificado de acordo com o seu percentual médio.

Os estratos de AG foram comparados com relação aos níveis plasmáticos e doses de CsA através do teste t independente.

A associação entre os estratos de AG e a utilização de BCC foi avaliada através do teste qui-quadrado. O nível de significância foi de 5%.



## **4 ARTIGO**

Aumento Gengival associado à Ciclosporina em transplantados renais do HUSM

Gingival Enlargement induced by Cyclosporin in renal transplant recipients of HUSM

## RESUMO

**Justificativa:** Aumento gengival (AG) é um achado freqüente em pacientes que utilizam Ciclosporina (CsA). Os mecanismos dessa associação não são totalmente conhecidos e apontam para um modelo multifatorial, com doses e associações com outras drogas, como bloqueadores de canais de cálcio (BCC). Novos protocolos de imunossupressão vêm ajustando fármacos e doses visando obter melhores resultados na terapia, diminuindo também os efeitos adversos. **Objetivo:** Este estudo tem por objetivo investigar a prevalência e a gravidade de aumento gengival em transplantados renais medicados com CsA, e possíveis associações com fatores farmacológicos e clínicos. **Metodologia:** Utilizando um delineamento transversal, foram examinados 63 transplantados renais em terapia com CsA no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). Dados demográficos, farmacológicos e periodontais foram coletados. Para a análise dos dados, foram utilizados o teste t não-pareado e qui-quadrado a fim de comparar as médias das variáveis para os grupos com e sem aumento gengival. **Resultados:** Uma taxa de resposta de 86,3% foi obtida. Ao todo 40% dos pacientes apresentaram algum grau de AG. Onze apresentaram escores acima de 10% e apenas 5 com 30%. A média de AG foi baixa (6,79). Pacientes que utilizam nifedipina apresentaram maior prevalência de AG, sem significância estatística. As médias de dosagem e níveis séricos de CsA foram 3,20 mg/kg/dia e 156,12 ng/ml, respectivamente. Não houve diferença estatística dessas variáveis entre os indivíduos com e sem aumento gengival e entre os grupos nifedipina e sem BCC ou verapamil. **Conclusão:** No presente estudo, o AG associado à CsA apresentou valores de prevalência e gravidade reduzidos, independentemente das interações medicamentosas.

**Palavras-chave:** Aumento gengival; ciclosporina; bloqueador de canal de cálcio.

## ABSTRACT

**Background:** Gingival enlargement (GE) is a frequent finding in ciclosporin users. The mechanisms of this association are not totally known and point out to a multifactorial model, with dose and associations with calcium channel blockers. Novel immunosuppression protocols are adjusting for drugs and dosages. **Aim:** This study aimed at investigating the prevalence and severity of gingival enlargement in renal transplanted individuals under ciclosporin and possible associations with clinical and pharmacological findings. **Methods:** With a cross-sectional design, 63 renal transplanted patients under ciclosporin therapy from the University Hospital of the Santa Maria Federal University were examined. Demographic, pharmacological and periodontal variables were assessed. Data analysis, independent sample t test and chi square were used to compare means values of different variables, comparing groups with or without gingival enlargement. **Results:** A response rate of 86,30% was achieved. In total, 40% of the patients presented some degree of GE. Eleven presented scores >10% and only 5 presented scores of 30%. Mean value for GE was low ( $6,79 \pm 15,83$ ). Patients under nifedipine presented higher prevalence of GE, without reaching statistical significance. Mean values for serum levels of CsA were  $3,20 \pm 0,94$  mg/kg/day and  $156,12 \pm 162,75$  ng/ml, respectively. No statistically significant differences among individuals with or without GE was obtained relating to the use of nifedipine and/or none/verapamil. **Conclusion:** A lower prevalence and severity of GE was found in relation to previous studies, independent to the drug association.

**Key-Words:** Gingival enlargement, ciclosporin, calcium channel blocker

## Introdução

Aumento de volume gengival (AG) é um efeito adverso frequente em transplantados renais sob terapia imunossupressora com Ciclosporina-A (CsA). A partir da década de 1980, com a introdução da CsA como agente imunossupressor, a taxa de sucesso e a sobrevida dos transplantes aumentaram significativamente (GREENBERG *et al.*, 2008). Atualmente, a atividade de transplante de órgãos sólidos e tecidos desenvolveu-se extraordinariamente e a CsA permanece muito utilizada. Essa droga, porém, apresenta efeitos adversos como nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, hipertensão e aumento de volume gengival (RATEITSCHAK-PLÜSS *et al.*, 1983; TYLDESEY & ROTTER, 1984). Além desses, na cavidade bucal, o aumento de volume gengival vem sendo descrito, ocorrendo variavelmente entre 25-81% dos pacientes que utilizam CsA, dependendo da população do estudo, do índice utilizado, dosagem da droga, concentração sérica, duração da terapia, ou interações com outros fármacos administrados concomitantemente (SEYMOUR & JACOBS, 1992).

Os mecanismos associados com aumento de volume gengival que melhor explicam sua ocorrência e distribuição apontam para um modelo multifatorial. O AG caracteriza-se como um distúrbio do metabolismo do colágeno, levando a um acúmulo excessivo das fibras de colágeno do tipo I no tecido conjuntivo gengival, um perfil desequilibrado de citocinas e vários graus de inflamação, incluindo mudanças vasculares, epiteliais e infiltrado celular plasmocitário (TRACKMAN *et al.*, 2004). Esta é uma condição desconfortável e desfigurante para os indivíduos afetados, pois pode interferir na fala, mastigação e medidas de higiene bucal. Na maioria dos casos, o aumento gengival é mais grave na face vestibular dos dentes anteriores, afetando também a estética (TYLDESLEY & ROTTER, 1984).

Há outros fatores relacionados ao aumento gengival associados à ciclosporina. Vários estudos vêm tentando associar a etiologia do crescimento gengival em indivíduos transplantados que utilizam drogas imunossupressoras com níveis de placa bacteriana (SEYMOUR & SMITH, 1991), presença de doença periodontal, dosagem e duração da terapia, concentração plasmática da droga (SEYMOUR & JACOBS, 1992), uso concomitante de bloqueadores de canal de cálcio (BCC) (COSTA *et al.*, 2006) e suscetibilidade genética (DROZDZIK *et al.*, 2005). Para identificar e quantificar os fatores de risco associados à prevalência e gravidade do AG, Thomason *et al.* (1993) examinaram 32 transplantados renais, em

dois grupos, CsA e CsA+BCC. Os resultados mostraram não haver associação entre dosagem de CsA, índice de placa, inflamação gengival e profundidade de sondagem. Pacientes tratados com a combinação das duas drogas mostraram maiores escores de AG. Em um estudo recente, Greenberg *et al.* (2008), em uma amostra de 115 transplantados renais, encontraram prevalência de 53% de AG para usuários de CsA. A maior prevalência foi encontrada naqueles que utilizavam CsA+BCC (76%). A utilização de BCC e a presença de placa abundante foram os fatores de risco significativamente encontrados (risco de 3.4 e 5.4 vezes maior, respectivamente). Costa *et al.* (2006) não encontraram associações de AG com fatores demográficos e farmacológicos. Apenas os fatores índice de sangramento papilar, dose de azatioprina e uso concomitante de BCCs ficaram significativamente associados com a prevalência e a gravidade do aumento gengival.

Há necessidade de um maior conhecimento a respeito da etiopatogenia destes crescimentos gengivais. Além disso, a terapia imunossupressora, utilizada no transplante de órgãos, apresentou importantes avanços nas duas últimas décadas. Novos protocolos de imunossupressão, visando à individualização dos fármacos e doses em transplantados renais, estão sendo realizados, levando a menores concentrações plasmáticas de CsA. O objetivo do presente estudo foi descrever as condições periodontais de pacientes transplantados renais e avaliar essas associações e os medicamentos utilizados.

## **Metodologia**

Esse estudo observacional transversal foi realizado no Ambulatório de Nefrologia do Hospital Universitário de Santa Maria, em Santa Maria, Brasil, durante o período de janeiro a setembro de 2009. Todos os pacientes transplantados renais atendidos foram selecionados para participar do presente estudo (n=73). Esses pacientes comparecem regularmente ao serviço para monitorar a terapia farmacológica e a sobrevida do órgão. Os critérios de elegibilidade foram: ter pelo menos 6 meses de pós-transplante, mínimo de 18 anos de idade no momento do estudo, estar recebendo terapia imunossupressora com CsA há no mínimo 6 meses, ter pelo menos 6 dos 12 dentes anteriores e não ter realizado tratamento periodontal nos 6 meses anteriores ao exame. Durante os 9 meses de coleta dos dados, os pacientes que satisfizeram os critérios acima foram convidados a participar da

presente pesquisa. As avaliações foram feitas no dia da consulta médica de rotina agendada e de acordo com a disponibilidade dos selecionados.

### **Coleta de Dados**

Os pacientes elegíveis foram entrevistados e submetidos a um exame clínico realizado por dois examinadores previamente treinados e calibrados. Os valores do kappa ( $\pm 1$  mm) para PS e PI foram respectivamente os seguintes: antes do estudo, para o examinador 1: 0,98 e 0,89; examinador 2: 0,95 e 0,91. Durante o estudo, para o examinador 1: 0,98 e 0,89; examinador 2: 0,96 e 0,94. Inter-examinadores, antes do estudo: 0,94, 0,78; durante o estudo: 0,96, 0,29. Foram examinados todos os dentes, exceto terceiros molares. As seguintes variáveis clínicas foram coletadas: índice de placa (IPI) (SILNESS & LÖE, 1964), índice gengival (IG) (LÖE, 1967) e presença de fatores retentivos de placa (FRP) foram examinadas em quatro sítios por dente. Profundidade de sondagem (PS), nível de inserção clínica (NIC) e sangramento à sondagem (SS) foram avaliados em seis sítios, utilizando para isso uma sonda periodontal manual (PCP UNC 15 Trinity). Os pacientes responderam a uma entrevista com informações demográficas, comportamentais e médicas. Os prontuários médicos foram checados para verificar a veracidade das informações prestadas. A avaliação e a classificação da gravidade do aumento de volume gengival dos pacientes foram feitas pelos mesmos examinadores, através de inspeção visual para os registros. Os escores para aumento gengival estão baseados no Índice de Seymour *et al.* (1985), para o qual os examinadores foram treinados.

Dados médicos e farmacológicos foram obtidos dos registros clínicos de cada indivíduo (prontuário médico). Os prontuários foram cuidadosamente examinados e confirmados pelo corpo clínico responsável pelo atendimento dos pacientes. Os dados do prontuário mais próximos à data do exame bucal foram utilizados na análise.

O presente estudo teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria e foi obtido de cada indivíduo o termo de consentimento livre e esclarecido.

### **Análise estatística**

Dados descritivos dos parâmetros clínicos periodontais IPI, IG, FRP, PS, NIC e SS foram calculados e avaliados através de suas médias e desvios-padrão. Dados demográficos, comportamentais e associados aos transplantes foram descritos através de seus números absolutos e seus respectivos percentuais.

Foi calculada a prevalência de aumento de volume gengival nos pacientes transplantados e o AG foi estratificado de acordo com o seu percentual médio.

Os estratos de AG foram comparados com relação aos níveis plasmáticos e doses de CsA através do teste t independente.

A associação entre os estratos de AG e a utilização de BCC foi avaliada através do teste qui-quadrado. O nível de significância foi de 5%.

### **Resultados**

Um total de 102 pacientes transplantados renais é atendido pelo Ambulatório de Nefrologia do Hospital Universitário de Santa Maria. Desses, 29 não satisfizeram os critérios de elegibilidade do presente estudo, pois não respondiam da seguinte forma aos critérios estabelecidos: 5 edêntulos, 3 com menos de 6 dentes, 16 não utilizam Ciclosporina e 5 tinham menos de 6 meses de transplante. Dos 73 pacientes que cumpriam os critérios de inclusão, 10 não participaram. Dessas dez pessoas, 6 não fizeram o exame bucal, porém responderam ao questionário, por razões diversas, entre elas: dificuldade de transporte, problemas de saúde que impossibilitaram o exame ou não aceitaram participar do exame (2); quatro não participaram por impossibilidade de contato (diferentes tentativas). Sendo assim, 63 pacientes foram contatados e tiveram o exame bucal completo, respondendo também ao questionário. As características da amostra do estudo estão descritas na Tabela 1.

#### **Tabela 1**

A população do estudo foi composta, em sua maioria, por indivíduos do gênero masculino (39), a cor da pele predominante foi branca (48 indivíduos). A idade variou entre 23 a 74 anos (média de 44,79 anos). A classe social de maior ocorrência foi a média (48 indivíduos) e a maioria dos participantes concluiu o ensino

fundamental. Em torno de 60% dos pacientes nunca fumaram (37 indivíduos), 23 são ex-fumantes e apenas 3 continuam fazendo uso do fumo.

O número médio de dentes presentes foi 21,57 variando de 6 a 28. O maior percentual de relato de frequência de escovação foi 3 vezes/dia (41,3%), e mais da metade dos participantes relatou que realiza limpeza interproximal. Sangramento gengival foi relatado por 35 indivíduos e, em torno de 75% deles, relataram não ter aumento de volume gengival.

Com relação ao órgão transplantado, 60 pacientes fizeram seu primeiro transplante e 3 fizeram mais de um transplante renal, por motivos de rejeição, até o momento do estudo. O tempo de transplante variou de 6 meses a 18 anos. Com exceção de um paciente, todos fazem consultas periódicas no ambulatório de nefrologia e a periodicidade entre as consultas preferencialmente utilizada é de 3 meses, variando de mensal a 6 meses.

#### Tabela 2

A Tabela 2 descreve os dados clínicos referentes às condições periodontais, aumento de volume gengival e medicamentos utilizados. Ao todo, 40% dos pacientes apresentaram algum grau de aumento de volume gengival. Os escores do Índice de Seymour variaram de 0 a 47. Onze pacientes apresentaram escores médios acima de 10%. Somente cinco pacientes (8%) apresentaram percentual médio de aumento de volume gengival >30%. As médias das variáveis periodontais de IPI, IG e de NIC não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com e sem aumento de volume gengival (ponto de corte  $\geq 10\%$ ).

#### Tabela 3

Todos os pacientes transplantados renais deste estudo utilizam uma combinação de CsA com outras drogas imunossupressoras. Os regimes de medicação incluem uma baixa dose de prednisona (5mg/dia) e uma combinação de CsA com micofenolato mofetil (MMF) ou azatioprina. A utilização de bloqueadores de canal de cálcio foi dicotomizada em: nenhum ou verapamil/nifedipina. Em torno de 75% dos pacientes pertencem ao primeiro grupo e dezessete participantes faziam uso de nifedipina. A dosagem média diária de CsA foi  $3,20 \pm 0,94$  mg/kg/dia



(variando de 1,57 a 6 mg/kg/dia). Os níveis séricos de CsA tiveram média (dp) e mediana de  $156,12 \pm 162,75$  ng/ml e 121 ng/ml respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa na dosagem (mg/kg/dia) e no nível sérico (ng/ml) de CsA entre os grupos nenhum ou verapamil e nifedipina (Tabela 3).

Quando comparados os níveis séricos de CsA e a dose diária (mg/kg/dia) para a presença ou não de aumento de volume gengival, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Uma prevalência maior de aumento gengival foi encontrada nos participantes que utilizam nifedipina, porém sem significância estatística (Tabela 3).

#### Figura 1

Descritores inflamatórios (PS e SS) tiveram valor aumentado nos pacientes com aumento gengival. A profundidade de sondagem e sangramento à sondagem foram significativamente maiores nesses indivíduos (Figura 1).

### Discussão

O presente estudo mostrou uma prevalência de 40% e gravidade média de 6,79% de AG associado à CsA em transplantados renais, com ou sem uso de BCC. Tal resultado pode ser explicado pela utilização de novos protocolos de imunossupressão, uma vez que esse efeito parece ser dose-dependente e reversível, quando da redução da dose (HALLMON & ROSSMAN, 1999; AAP, 2004), embora alguns estudos mostrem não haver tal relação (THOMASON *et al.*, 1993, VESCOVI *et al.*, 2005). Com doses de CsA ajustadas para cada paciente, doses menores da droga são prescritas atualmente, comparadas às utilizadas anteriormente, quando da sua introdução no mercado.

Para mensurar dosagens diárias de CsA, parece ser mais apropriado relacionar a dose com o peso do paciente (SEYMOUR *et al.*, 2000). Durante a fase de manutenção do órgão, uma dose oral entre 10-20 mg/kg/dia foi utilizada em terapias imunossupressoras anteriores (SEYMOUR & JACOBS, 1992). A dosagem média de ciclosporina recebida pelos pacientes do presente estudo foi de 3,2 mg/kg/dia (ou 220 mg/dia), corroborando os achados atuais (VESCOVI *et al.*, 2005; COSTA *et al.*, 2006), enquanto que as medianas encontradas por Thomason *et al.* (1993) ficaram em torno de 350 mg/dia (CsA+BCC) e 300 mg/dia (CsA). Fu *et al.*

(1995) mostraram um efeito dose-dependente na gravidade do AG em ratos. Nesse estudo, dosagens diferentes de CsA (0, 3, 10 e 30 mg/kg) foram administradas. A avaliação dos resultados mostrou maior gravidade de AG, à medida que a dose aumentava. Somacarrera *et al.* (1994) concluíram que o nível sérico de CsA seria o fator influenciador de maior importância na gravidade do AG. Pacientes transplantados renais apresentaram os menores níveis de CsA e significativamente menos AG. Isso seria devido ao fato de esses pacientes apresentarem os mais baixos níveis de CsA no sangue, entre 260 e 340 ng/ml, comparados com 550 a 670 ng/ml para transplantados cardíacos. No presente estudo, essa média foi de 156 ng/ml. Esse valor é semelhante a valores encontrados atualmente na literatura (VESCOVI *et al.*, 2005; COSTA *et al.*, 2006). Nenhuma associação foi observada no presente trabalho, quando comparados os níveis séricos e a dose de CsA entre pacientes com e sem AG. Esses resultados podem estar relacionados às pequenas dosagens de CsA utilizadas pelos pacientes (THOMASON *et al.*, 2005).

A literatura mostra que a prevalência de aumento gengival em pacientes submetidos à terapia com CsA varia de estudo para estudo. Utilizando o mesmo índice do presente estudo (SEYMOUR *et al.*, 1985), Thomason *et al.* (1993) encontraram uma prevalência de 47,82% de AG (escores  $\geq 30\%$ ) para uso concomitante de CsA e nifedipina, e 37,5% para CsA apenas. Os resultados de Costa *et al.*, 2006, no Brasil, mostram AG significativa (escores  $\geq 30\%$ ) em 38,1% (grupo CsA) dos pacientes examinados. Essa variação pode estar relacionada com a dosagem da CsA, concentração no plasma, duração da terapia com a droga (SEYMOUR & JACOBS, 1992). No presente trabalho, um percentual menor de indivíduos com esse ponto de corte de AG foi observado (8%). Quando o ponto de corte foi reduzido para escores  $>10\%$ , a prevalência de AG foi de 17,5%.

De acordo com Daley *et al.* (1986), de 100 pacientes avaliados durante 2,5 anos, 70% apresentaram aumento gengival. Seus resultados sugerem que o aumento progride ao longo dos meses, alcançando um platô após 1 ano de terapia com CsA. Neste trabalho, não houve diferença para aumento gengival entre os diferentes tempos de transplante e terapia com CsA, possivelmente relacionada aos critérios de elegibilidade do estudo com um tempo mínimo de 6 meses de utilização de CsA.

Os resultados do efeito do acúmulo de placa bacteriana sobre o AG são controversos. Tyldesley & Rotter (1984), Thomason *et al.* (1993) e Greenberg *et al.*

(2008) sugeriram que o aumento gengival acontece devido a um controle de placa insatisfatório. Presença de placa abundante (IP  $\geq 2$  em >40% dos sítios) aumentou em 5,4 vezes a chance de crescimento gengival (GREENBERG *et al.*, 2008). De acordo com Seymour & Smith (1991), um ótimo controle de placa não é suficiente para prevenir o aparecimento de crescimento gengival. Os resultados do presente estudo relatam médias reduzidas de IPI (0,88) e IG (0,84) e não encontraram relação entre esses parâmetros e desenvolvimento de AG.

Dentre os antagonistas do cálcio, a nifedipina está mais relacionada a aumento gengival do que o verapamil (prevalência de 6-15% e <5% respectivamente) (AAP, 2004). Neste trabalho, os pacientes foram divididos entre os que usam nifedipina (27%) e os que não usam (nenhum ou verapamil). Aqueles que utilizam nifedipina apresentaram maiores graus de AG, embora sem significância estatística. O número de indivíduos envolvidos no estudo pode ser responsável pela ausência dessa diferença estatística. Esses resultados estão de acordo com outros trabalhos (COSTA *et al.*, 2006; THOMASON *et al.*, 1993). No estudo de Greenberg *et al.* (2008), os resultados mostraram que usuários de ciclosporina e BCC mostraram a maior prevalência de aumento de volume gengival (76%) e também o maior nível de gravidade (grau 4), enquanto que os pacientes que não utilizavam a droga apresentaram a prevalência mais baixa (13%). O incremento nos escores de AG pode ser uma consequência do efeito sinérgico dos BCC (THOMASON *et al.*, 1993).

Nesta pesquisa, os parâmetros inflamatórios de profundidade de sondagem e sangramento à sondagem foram maiores para pacientes com AG (>10%). Em um trabalho publicado recentemente, Guo *et al.* (2008) utilizaram ligaduras para induzir inflamação em ratos sob terapia ou não com CsA. Seus resultados sugerem que o AG induzido por CsA pode ser exacerbado por inflamação local. Entretanto, uma relação dupla pode estar presente, à medida que também o aumento de volume gengival, que leva a um aumento da profundidade de sondagem, gera um ambiente mais propício para a inflamação.

Existiu uma similaridade entre o auto-relato de presença de AG e o percentual médio > 10% observado nos indivíduos. Embora a gravidade de AG não seja elevada, parece ser suficiente para ser observada pelos pacientes.

A maioria dos estudos sobre o efeito adverso de AG da CsA são do tipo transversal. Dentro das limitações destes estudos, está a impossibilidade de inferir

uma relação de causa e efeito. As condições periodontais dos indivíduos, prévia à realização do transplante e início da utilização da CsA, não têm como ser associadas às condições presentes no momento do exame. Entretanto, é possível observar com esse delineamento a presença e gravidade de AG em indivíduos após o início da terapia imunossupressora e buscar associações com parâmetros clínicos e farmacológicos. Cuidados metodológicos foram realizados, buscando diminuir os vieses associados às inferências. Uma alta taxa de resposta (86,30%) foi obtida, houve treinamento e calibragem dos examinadores e o acesso aos dados dos prontuários médicos possibilitou avaliar as dosagens dos medicamentos utilizados pelos pacientes.

Dentro dos limites do desta pesquisa, pode-se concluir que os novos protocolos farmacológicos de utilização de CsA parecem levar a uma menor prevalência e gravidade de AG e isso foi independente da interação medicamentosa com outras drogas. Independente desses resultados, medidas visando obter saúde periodontal nesses indivíduos devem ser tomadas para reduzir ou eliminar a ocorrência de alterações periodontais.

## Referências

AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. Drug-associated gingival enlargement. **Journal of Periodontology**, v. 75, p. 1424-1431, 2004.

COSTA, F.O. *et al.* Prevalence, severity, and risk variables associated with gingival overgrowth in renal transplant subjects treated under tacrolimus or cyclosporin regimens. **Journal of Periodontology**, v. 77(6), p. 969-975, 2006.

DALEY, T. D.; WYSOCKI, G. P.; DAY, C. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology**, v. 62, n. 4, p. 417-421, 1986.

DROZDZIK, M. *et al.*, Interleukin-6 gene polymorphism in renal transplant patients with and without gingival overgrowth. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 32, n. 9, p. 955-958, 2005.

FU, E.; NIEH, S.; CHANG, H. L.; WANG, S. L. Dose-dependent gingival overgrowth induced by cyclosporine in rats. **Journal of Periodontology**, v. 66, n. 7, p. 594-598, 1995.

GREENBERG, K. V.; ARMITAGE, G.C.; SHIBOSKI, C.H. Gingival enlargement among renal transplant recipients in the era of new-generation immunossupressants. **Journal of Periodontology**, v. 79, p. 453-460, 2008.

GUO, J.; WANG, W.; YAO, L.; YAN, F. Local inflammation exacerbates cyclosporine A-induced gingival overgrowth in rats. **Inflammation**, v. 31, n. 6, p. 399-407, 2008.

HALLMON, W.W.; ROSSMAN, J.A. The role of drugs in the pathogenesis of gingival overgrowth. A collective review of current concepts. **Periodontology** 2000, v.21, p.176-196, 1999.

LÖE, H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. **Journal of Periodontology**, v. 38, n. 6, p. 610-616, 1967.

RATEITSCHAK-PLUSS, E.M.; HEFTI, A.; LORTSCHER, R. & THIEL, G. Initial observations that ciclosporin A induces gingival enlargement in man. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 10, p. 237-246, 1983.

SEYMOUR, R.A.; SMITH, D.G.; TURNBULL, D.N. The effect of phenytoin and sodium valproate on the periodontal health of adult epileptic patients. **Journal of Clinical Periodontology**, v.12, p. 413-419, 1985.

SEYMOUR, R.A.; SMITH, D. G. The effect of a plaque control programme on the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival changes. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 18, n. 2, p. 107-110, 1991.

SEYMOUR, R.A.; JACOBS, D.J. Ciclosporin and the gingival tissues. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 19, p. 1-11, 1992.

SEYMOUR, R.A.; ELLIS, J.S.; THOMASON, J.M. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 27, n.4, 217-223, 2000.

SILNESS, J.; LÖE, H. Periodontal disease in pregnancy (II): correlation between oral hygiene and periodontal condition. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 22, p. 121-135, 1964.

SOMACARRERA, M. L.; HERNANDEZ, G.; ACERO, J.; MOSKOW, B. S. Factors related to the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth in transplant patients. A longitudinal study. **Journal of Periodontology**, v. 65, n. 7, p. 671-675, 1994.

THOMASON, J.M., SEYMOUR, R.A.; RICE, N. The prevalence and severity of ciclosporin and nifedipine-induced gingival overgrowth. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 20, p. 37-40, 1993.

THOMASON, J.M.; SEYMOUR, R.A.; ELLIS, J. S. Risk factors for gingival overgrowth in the absence of calcium channel blockers. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 32, n. 3, p. 273-279, 2005.

TRACKMAN, P.C.; KANTARCI A. Connective tissue metabolism and gingival overgrowth. **Critical Reviews in Oral Biology and Medicine**; v.15, p 165-175, 2004.

TYLDESLEY, W.R.; ROTTER E. Gingival hyperplasia induced by cyclosporin-A. **British Dental Journal**; v.157, p. 305-309, 1984.

VESCOVI, P.; MELETI, M.; MANFREDI, M.; MERIGO, E.; PEDRAZZI, G. Cyclosporin-induced gingival overgrowth: a clinical-epidemiological evaluation of 121 Italian renal transplant recipients. **Journal of Periodontology**, v. 76, n. 8, p. 1259-1264, 2005.

TABELA 1

Tabela 1 – Características demográficas, comportamentais e relacionadas ao transplante (N=63).

Idade ( $\bar{x}\pm dp$ )	44,8 $\pm$ 13,3	
Gênero (n,%)		
Masculino	39	61,9
Feminino	24	38,1
Raça (n,%)		
Branca	48	76,2
Não-Branca	14	22,2
Não relatado	1	1,6
Status Socioeconômico (n,%)		
Alto	8	12,7
Médio	48	76,2
Baixo	7	11,1
Anos de Estudo ( $\bar{x}\pm dp$ )	9,45 $\pm$ 4,65	
Fumo (n,%)		
Não-fumante	37	58,7
Fumante	3	4,8
Ex-fumante	23	36,5
Primeiro Transplante (n,%)		
Sim	60	95,2
Não	3	4,8
Tempo de Transplante $\bar{x}\pm dp$	6,91 $\pm$ 5,13	
Número de Dentes $\bar{x}\pm dp$	21,53 $\pm$ 6,41	
Auto-relato de Sangramento Gengival (n,%)		
Sim	28	44,4
Não	35	55,6
Auto-relato de Aumento Gengival (n,%)		
Sim	16	25,4
Não	47	74,6

TABELA 2

Tabela 2 – Aumento de volume gengival, condições clínicas periodontais e interações medicamentosas observadas (N=63).

Percentual Médio AG (%)	6,79±15,83
Estratificação de Percentual Médio AG (%)	
Zero	60,3
1-8,89	22,2
10 ou mais	17,5
IP ( $\bar{x} \pm dp$ )	0,88±0,56
IG ( $\bar{x} \pm dp$ )	0,84±0,53
FRP (%)	46,5±32,32
PS ( $\bar{x} \pm dp$ )	2,26±0,82
PI ( $\bar{x} \pm dp$ )	2,06±1,39
SS (%)	15,15±19,14
Bloqueador de Canal de Cálcio - BCC (%)	
Nenhum ou Verapamil	73
Nifedipina	27



TABELA 3

Tabela 3 – Associação entre a dose e o nível de CsA plasmática, interações medicamentosas e AG estratificado pela gravidade (<10 ou ≥10% de percentual médio).

	ATÉ 10%	≥10%	p
Nível CsA (ng/ml) x AG	163,86±177,88	119,54±29,8	0,41*
Dose mg/kg/dia x AG	3,22±0,98	3,12±0,73	0,75*
BCC (Nifedipina)	76,5	23,5	
Não usa BCC (ou Verapamil)	84,8	15,2	0,46**

\* teste t não-pareado

\*\* qui-quadrado

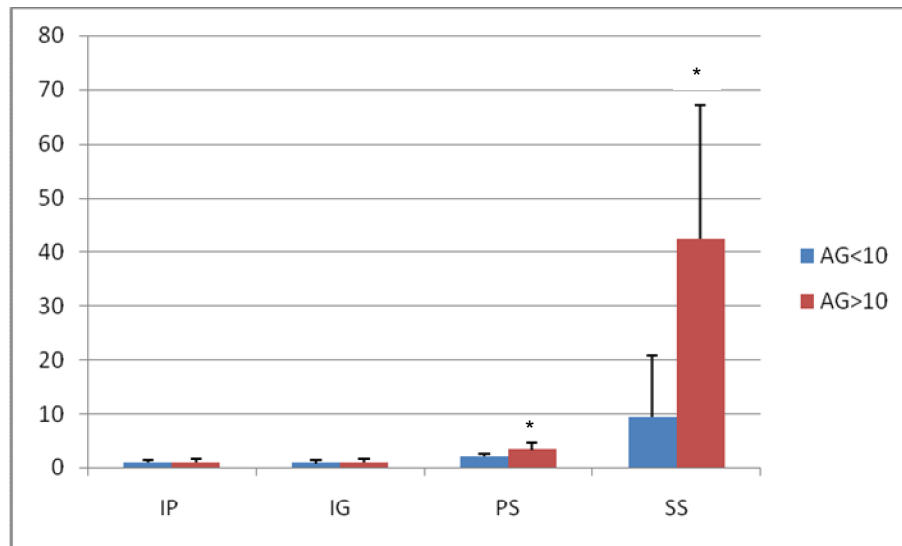


FIGURA 1 – Média e desvio padrão de IPI, IG, PS e SS para pacientes com AG (>10) e AG (<10).

\*  $p < 0,05$

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi observado, no presente estudo, uma prevalência e gravidade de aumento de volume gengival menores que as comumente relatadas na literatura (THOMASON *et al.*, 1993; GREENBERG *et al.*, 2008; COSTA *et al.*, 2006). Essas diferenças podem estar associadas às menores doses de ciclosporina administradas aos pacientes que participaram do estudo, as quais estão de acordo com os novos padrões farmacológicos de imunossupressão vigentes. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos estratificados em relação ao aumento de volume gengival com relação às concentrações plasmáticas de ciclosporina, nem com relação a interações medicamentosas com bloqueadores de canal de cálcio. Comparando esses estratos de AG, pacientes pertencentes ao estrato de AG>10 apresentaram maior profundidade e sangramento à sondagem. Deve ser ressaltado que os pacientes apresentavam boas condições periodontais, avaliadas pelas médias do IPI, IG, PS e SS.

As baixas doses de CsA e as boas condições periodontais podem estar associadas à baixa prevalência de AG observada. O impacto da presença ao AG nesse grupo de pacientes, embora menor do que o relatado previamente, deve ser considerado em termos do planejamento das necessidades de tratamento odontológico.

Os resultados decorrentes da terapia periodontal no período pós-transplante têm mostrado a possibilidade de melhorar as condições clínicas periodontais desses pacientes (KANTARCI, 1999). Nesse sentido, as diretrizes que envolvem o manejo do paciente transplantado devem incluir o mais rapidamente possível a atenção periodontal efetiva, visando obter saúde nesses indivíduos, a fim de reduzir ou eliminar a ocorrência de alterações periodontais.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AAS, E. Hyperplasia Gingivae Diphenylhydantoinea. A clinical, histological, and biochemical study. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 21, v. 34, p. 1-142.

ARMITAGE, G. C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. **Annals of Periodontology**, v. 4, n. 1, p. 1-6, 1999.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃO (ABTO). Disponível em: <<http://www.abto.org.br>>. Acesso em: 24/01/2010.

BARCLAY, S.; THOMASON, J. M.; IDLE, J. R.; SEYMOUR, R. A. The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 19, n. 5, p. 311-314, 1992.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, disponível em <[http://portal.saude.gov.br/saude/area.cfm?id\\_area=1004](http://portal.saude.gov.br/saude/area.cfm?id_area=1004)>, último acesso em 24/01/2010.

COSTA, F.O. *et al.* Prevalence, severity, and risk variables associated with gingival overgrowth in renal transplant subjects treated under tacrolimus or cyclosporin regimens. **Journal of Periodontology**, v. 77(6), p. 969-975, 2006.

DROZDZIK, M. *et al.*, Interleukin-6 gene polymorphism in renal transplant patients with and without gingival overgrowth. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 32, n. 9, p. 955-958, 2005.

ELLIS, J.S. *et al.* Prevalence of gingival overgrowth in transplant patients immunosuppressed with tacrolimus. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 31, p. 126-131, 2004.

FISCHER, R. G.; KLINGE, B. Clinical and histological evaluation of ligature-induced periodontal breakdown in domestic ferrets immunosuppressed by Cyclosporin-A. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 21, n. 4, p. 240-249, 1994.

GREENBERG, K. V.; ARMITAGE, G.C.; SHIBOSKI, C.H. Gingival enlargement among renal transplant recipients in the era of new-generation immunosuppressants. **Journal of Periodontology**, v. 79, p. 453-460, 2008.

HALLMON, W.W.; ROSSMAN, J.A. The role of drugs in the pathogenesis of gingival overgrowth. A collective review of current concepts. **Periodontology 2000**, v.21, p.176-196, 1999.

IANHEZ, L. E. Considerações médicas sobre o paciente transplantado. In: BRUNETTI, M. C. **Periodontia médica: uma abordagem integrada** 1ª edição, São Paulo: SENAC, p.525-539, 2004.

JAMES, *et al.* The calcium channel blocker used with cyclosporin has an effect on gingival overgrowth. **Journal of Clinical Periodontology**, v.27, n. 2, p. 109-115, 2000.

KANTARCI, A. *et al.* Clinical effects of periodontal therapy on the severity of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. **Journal of Periodontology**, v. 70, n. 6, p.587-593, 1999.

LÖE, H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. **Journal of Periodontology**, v. 38, n. 6, p. 610-616, 1967.

MEALEY, B. L. Periodontal implications: medically compromised patients. **Annals of Periodontology**, v. 1, n. 1, p. 256-321, 1996.

PERNU, H. E.; PERNU, L. M.; KNUUTILA, M. L. Effect of periodontal treatment on gingival overgrowth among cyclosporine A-treated renal transplant recipients. **Journal of Periodontology**, v. 64, n. 11, p. 1098-1100, 1993.

RATEITSCHAK-PLUSS, E.M.; HEFTI, A.; LORTSCHER, R. & THIEL, G. Initial observations that cyclosporin A induces gingival enlargement in man. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 10, p. 237-246, 1983.

RYFFEL, B.; DONATSCH, P.; MANDORIN, M. Toxicological evaluation of cyclosporin A. **Archives of Toxicology**, v. 53, p. 107-141, 1983.

SEIBEL, W.; YAHIA, N.A.; McCLEARY, L.B.; LESKO, L.J.; HASSEL, T.M. Cyclosporin-induced gingival overgrowth in beagle dogs. **Journal Oral Pathology Medicine**, v. 18, n. 4, p. 240-245, 1989.

SEYMOUR, R.A.; SMITH, D.G.; TURNBULL, D.N. The effect of phenytoin and sodium valproate on the periodontal health of adult epileptic patients. **Journal of Clinical Periodontology**, v.12, p. 413-419, 1985.

SEYMOUR, R.A.; SMITH D.G.; ROGERS, S.R. The comparative effects of azathioprine and cyclosporin on some gingival health parameters of renal transplant patients. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 14, p. 610-613, 1987.

SEYMOUR, R.A.; SMITH, D. G. The effect of a plaque control programme on the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival changes. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 18, n. 2, p. 107-110, 1991.

SEYMOUR, R.A.; JACOBS, D.J. Cyclosporin and the gingival tissues. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 19, p. 1-11, 1992.

SILNESS, J.; LÖE, H. Periodontal disease in pregnancy (II): correlation between oral hygiene and periodontal condition. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 22, p. 121-135, 1964.

THOMASON, J.M., SEYMOUR, R.A.; RICE, N. The prevalence and severity of ciclosporin and nifedipine-induced gingival overgrowth. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 20, p. 37-40, 1993.

THOMASON, J.M.; SEYMOUR, R.A.; ELLIS, J.S. Risk factors for gingival overgrowth in patients medicated with ciclosporin in the absence of calcium channel blockers. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 32, n. 3, p. 273-279, 2005.

TRACKMAN, P.C.; KANTARCI A. Connective tissue metabolism and gingival overgrowth. **Critical Reviews in Oral Biology and Medicine**; v.15, p 165-175, 2004.

TYLDESLEY, W.R.; ROTTER E. Gingival hyperplasia induced by cyclosporin-A. **British Dental Journal**; v.157, p. 305-309, 1984.

WEIR M.R. Therapeutic benefits of calcium channel blockers in cyclosporine-treated organ transplant recipients: blood pressure control and immunosuppression. **American Journal of Medicine**, v. 90, n. 5A, p. 32S-36S, 1991.

## 7 APÊNDICE

### 7.1 Apêndice 1

#### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Dados de Identificação do Sujeito da Pesquisa ou Responsável Legal

1. Nome:.....  
 Carteira de Identidade nº:..... Data Nascimento:...../...../.....  
 Endereço:.....  
 Bairro:.....Cidade:.....Estado:.....  
 CEP:.....Telefone: (.....).

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como objetivo determinar a ocorrência do crescimento gengival após a administração de medicamentos como a Ciclosporina e a Nifedipina em pacientes transplantados. O uso destas drogas tem como efeito colateral e cientificamente comprovado uma alteração gengival conhecida como "Crescimento Gengival". Casos de reações adversas severas são raros.

Para isso, você deverá responder a um questionário sobre suas condições de vida e saúde e submeter-se a um exame clínico com um dentista desta pesquisa.

Participando deste experimento, você poderá estar contribuindo para um melhor entendimento sobre o efeito colateral das drogas imunossupressoras sobre o crescimento gengival. Evidências desse tema são poucas e inconclusas. Lembre-se de que sua participação é totalmente voluntária e você pode retirar-se do estudo e cancelar este consentimento esclarecido a qualquer momento sem que ocorra penalização ou prejuízo de qualquer natureza. Vale lembrar que a sua participação não acarretará em nenhuma despesa extra para você bem como não haverá qualquer tipo de compensação, seja financeira ou de qualquer outra forma. Os riscos advindos do exame são mínimos (desconforto) e, se você apresentar necessidade de tratamento, será encaminhado para a Faculdade de Odontologia Universidade Federal de Santa Maria para realizá-lo.

É importante lembrar também que você tem a garantia do sigilo absoluto de seus dados particulares e pode tomar conhecimento e obter informações, a qualquer tempo, dos procedimentos utilizados neste estudo, bem como dos resultados, parciais e finais, desta pesquisa. Para tanto, você pode consultar o pesquisador responsável ou o comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria – RS (UFSM), nos respectivos endereços abaixo.

**Pesquisador Responsável:** C.D. Luiz Augusto Wentz

Endereço: Rua Coronel Niederauer, 1656      Telefone: (55)3222-0692 ou (55)3222-0235

**Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM:**

Avenida Roraima, 1000 - Prédio da Reitoria - 7º andar - Sala 702

Cidade Universitária - Bairro Camobi

97105-900 - Santa Maria - RS

Tel.: (55)32209362 - Fax: (55)32208009

e-mail: comiteeticapesquisa@mail.ufsm.br

#### CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu,....., declaro que, após convenientemente esclarecido(a) pelo pesquisador sobre os termos deste estudo e tendo entendido o que me fora explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa. Além disso, confirmo ter recebido cópia devidamente assinada deste consentimento.

Santa Maria, ..... de.....de 200....

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Sujeito da Pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador  
-Carimbo ou Nome Legível-

## 7.2 Apêndice B - Entrevista

### I – IDENTIFICAÇÃO

Registro pesquisa: \_\_\_\_\_ Número do prontuário: \_\_\_\_\_

1 – Nome: \_\_\_\_\_ 2 - Profissão: \_\_\_\_\_

3 – Endereço: \_\_\_\_\_

4 – Telefone: \_\_\_\_\_ 5 – Idade: \_\_\_\_\_

6 – Data de nascimento: \_\_\_\_\_ 7 – Estado civil: \_\_\_\_\_

8 – Cor da pele:

Branca:  Preta:  Amarela:  Parda:

### II – NÍVEL EDUCACIONAL

9 – Anos de estudo: \_\_\_\_\_

10 – Até que nível você estudou?

Nunca estudou:  1ª a 4ª série fundamental:  5ª a 8ª série do 1º grau:   
 2º grau incompleto:  2º grau completo:  3º grau incompleto:  3º grau completo:

### III – NÍVEL SOCIOECONÔMICO

11 – Quantos salários mínimos você recebe por mês?

Até 1:  1 a 2:  2 a 3:  3 a 5:  5 a 10:  10 a 20:  +20:   
 Não recebe:  Não respondeu:

12 – Quais desses itens você possui na sua casa? Qual a quantidade de cada um deles?

ITENS	QUANTIDADE	ITENS	QUANTIDADE
Televisor a cores		Aspirador	
Rádio		Máquina de lavar	
Banheiro		Videocassete e/ou DVD	
Automóvel		Geladeira	
Empregada		Freezer	

13 – Qual o estudo do chefe da sua casa?

Analfabeto/1ª a 4ª série incompleto:  4ª série completo/ 5ª a 8ª série incompleto:   
 5ª a 8ª série completo/ 2º grau incompleto  2º grau completo/ 3º grau incompleto:   
 3º grau completo:



**IV – DADOS NEFROLÓGICOS**

14 – Este é o seu primeiro transplante? Sim:  Não:

15 – Por qual motivo você realizou o transplante? \_\_\_\_\_

16 – Há quanto tempo você realizou o transplante? \_\_\_\_\_

17 – Você já teve rejeição? Sim:  Não (pular p/ questão 21):

18 – Se teve rejeição, quantas foram? \_\_\_\_\_

19 – Você usava imunossupressores antes de receber o órgão? Sim  Não:

20 – Quais medicamentos você utiliza hoje? Qual a dose? \_\_\_\_\_

21 – Você faz consultas periódicas com seu nefrologista? \_\_\_\_\_

22 – Qual a periodicidade dessas consultas? \_\_\_\_\_

23 – Você já “baixou” hospital por algum OUTRO motivo? Sim:  Não:

24 – Se afirmativo, listar cada internação, hospital e o possível motivo:

INTERNAÇÃO	MOTIVO	HOSPITAL

25 – Seus pais ou irmãos já tiveram alguma dessas doenças?

	NÃO	SIM
Açúcar no sangue (diabetes)		
Pressão alta		
Infarto		
Ponte de safena		

26 – Você já teve alguma dessas doenças?

	NÃO	SIM
Açúcar no sangue (diabetes)		
Pressão alta		

**V – HÁBITOS**

27 – Você fuma ou já fumou? Sim:  Sim, parei (ir p/ 32):  Não (ir p/ 34):

28 – Há quanto tempo você fuma?  Anos  Meses  Dias

29 – Quantos cigarros por dia você fuma atualmente? \_\_\_\_\_ cigarros/dia

30 – Com que idade você iniciou a fumar? \_\_\_\_\_ anos

31 – Há quanto tempo você parou de fumar?  Anos  Meses  Dias

32 – Quantos cigarros por dia você fumava antes de parar? \_\_\_\_\_ cigarros/dia

33 – Você bebe bebidas alcoólicas? Sim:  Não:

34 – Qual o tipo?

Nenhum  Cerveja  Cachaça  Vinho  Outros

35 – Quantas doses/ copos você geralmente ingere por semana? \_\_\_\_\_

36 – Você utiliza algum tipo de droga? Sim  Não

37 – Se afirmativo, qual é o tipo? \_\_\_\_\_

**VI – DADOS ODONTOLÓGICOS**

38 – Quando você limpa os dentes? \_\_\_\_\_

39 – O que você utiliza para limpar os dentes? \_\_\_\_\_

40 – Você faz limpeza entre os dentes? Sim  Não

41 – O que você utiliza para fazer a limpeza entre os dentes? \_\_\_\_\_

42 – Quantas vezes por semana você utiliza esse instrumento? \_\_\_\_\_

43 – Qual o tipo de escova que você utiliza? Macia  Média  Dura

44 – qual o tipo de pasta de dentes que você utiliza? \_\_\_\_\_

45 – Você nota sangramento nas suas gengivas? Sim  Não

46 – Se afirmativo, quando ele ocorre? \_\_\_\_\_

47 – Você sente sensibilidade nos seus dentes? Sim  Não

48 – Você tem as gengivas inchadas? Sim  Não

49 – Você sente mau gosto na boca? Sim  Não

50 – Você sente mau hálito? Sim  Não

51 – Você sente algum dente frouxo na sua boca? Sim  Não

**VII - ORAL HEALTH IMPACT PROFILE – OHIP**

**Após você fazer o transplante (últimos 6 meses), por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura:**

52 – Você teve problemas para falar alguma palavra?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

53 – Você sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

54 – Você sentiu dores em sua boca ou nos seus dentes?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

55 – Você se sentiu incomodada ao comer algum alimento?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

56 – Você ficou preocupada?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

57 – Você se sentiu estressada?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

58 – Sua alimentação ficou prejudicada?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

59 – Você teve que parar suas refeições?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

60 – Você encontrou dificuldade para relaxar?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

61 – Você se sentiu envergonhada?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

62 – Você ficou irritada com outras pessoas?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

63 – Você teve dificuldade para realizar suas atividades diárias?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

64 – Você sentiu que a vida, em geral, ficou pior?



nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

65 – Você ficou totalmente incapaz de realizar suas atividades diárias?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

## 8 ANEXOS

### 8.1 Anexo 1 – Carta de Aprovação do Comitê de Ética

 <p>MINISTÉRIO DA SAÚDE Conselho Nacional de Saúde Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)</p>	<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa Comitê de Ética em Pesquisa - CEP- UFSM REGISTRO CONEP: 243</p> 
--	---

### CARTA DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa – UFSM, reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – (CONEP/MS) analisou o protocolo de pesquisa:

**Título:** Prevalência e gravidade do aumento gengival associado à Ciclosporina em Transplantados Renais do HUSM.

**Número do processo:** 23081.015281/2008-11

**CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética):** 0209.0.243.000-08

**Pesquisador Responsável:** Carlos Heitor da Cunha Moreira

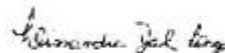
Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos e metodológicos de acordo com as Diretrizes estabelecidas na Resolução 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente a este Comitê. O pesquisador deve apresentar ao CEP:

Setembro/2009    Relatório final

Os membros do CEP-UFSM não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores.

**DATA DA REUNIÃO DE APROVAÇÃO:** 12/11/2008

Santa Maria, 13 de novembro de 2008.



Lissandra Dal Lago  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa – UFSM  
Registro CONEP N. 243.



