

INFLUÊNCIA DA CICLOSPORINA A NOS TECIDOS PERIODONTAIS E NA OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES: REVISÃO DE LITERATURA

Influence of cyclosporine a on periodontal tissue and osseointegration of implants: review of literature

Felipe da Silva Peralta¹, Alexandre Prado Scherma², Mariella Vieira Pereira Leão², Silvana Soléo Ferreira dos Santos², Taís Browne de Miranda³, Alcira Cinthia Rodriguez Ponce⁴.

¹ Aluno do Programa de Doutorado em Odontologia, Departamento de Periodontia/Universidade de Taubaté – São Paulo.

² Professor (a) de Pós-Graduação em Odontologia, Departamento de Biologia Odontológica / Universidade de Taubaté – São Paulo.

³ Aluna Bolsista FAPESP do Programa de Mestrado em Odontologia, Departamento de Odontologia / Universidade de Taubaté – São Paulo.

⁴ Aluna do Programa de Mestrado em Odontologia, Departamento de Odontologia / Universidade de Taubaté – São Paulo.

Recebimento: 30/05/16 - Correção: 04/07/16 - Aceite: 24/08/16

RESUMO

A Ciclosporina A é um potente imunossupressor utilizado no tratamento de diversas patologias mediada imunologicamente. É indicado principalmente no tratamento preventivo da rejeição de órgãos em indivíduos transplantados. Efeitos adversos relacionados com o uso do fármaco como a indução de osteopenia, desequilíbrio no processo de remodelação óssea, desenvolvimento de osteoporose e o aumento gengival são descritos na literatura. O objetivo do presente estudo foi revisar através da literatura os efeitos da ciclosporina A no metabolismo do tecido gengival, ósseo e sua influência como possível fator de risco na osseointegração de implantes. Empregando-se os termos *cyclosporine AND dental implants*; *cyclosporine AND osseointegration*; e *cyclosporine AND gingival overgrowth* como palavras chave, foram levantados artigos na base de dados Pubmed, publicados entre os anos de 2000 a 2016, na língua inglesa e portuguesa. Conclui-se que os efeitos adversos causados pela ciclosporina A podem interferir na saúde bucal dos indivíduos e no sucesso do tratamento odontológico. É fundamental que o cirurgião dentista conheça os mecanismos de ação do medicamento, seus efeitos adversos e interações medicamentosas, a fim de desenvolver estratégias de prevenção e tratamento para usuários do medicamento.

UNITERMOS: Osseointegração; Ciclosporina; Citocinas. R Periodontia 2016; 26: 43-49.

INTRODUÇÃO

A Ciclosporina A (CsA) é um potente imunossupressor utilizado na prevenção da rejeição de órgãos em indivíduos transplantados. É um polipeptídeo cíclico hidrofóbico produzido pelo fungo *Tolypocladium inflatum*. O uso do fármaco pode elevar a taxa de sucesso nos transplantes renais de 50 para 95% (Akbulut *et al.*, 2015).

Por apresentar características de medicamento imunossupressor de baixa toxicidade, a CsA pode ser indicada também no tratamento de várias doenças autoimunes, como o diabetes mellitus do tipo 1, artrite reumatoide, psoríase, doença de Crohn, pênfigo, malária, líquen plano erosivo, colite ulcerativa e esclerose múltipla (Seymour *et al.*, 2000).

A administração do fármaco pode ser realizada por via oral, intramuscular ou endovenosa, sendo necessária uma dose diária terapêutica de 10 a 20mg/kg para a manutenção da imunossupressão, quando administrada por via oral. A CsA é metabolizada no fígado, resultando em 14 produtos metabólicos, dos quais 90% são excretados pelas fezes e os 10% restantes, excretados pelos rins (Ramalho *et al.*, 2003).

O exato mecanismo de ação do fármaco ainda é desconhecido, porém foi verificado que a CsA inibe a sinalização do receptor de células T (via de transdução) e pode interferir na maturação de células B, através da inibição da produção de interleucina 2 (IL-2) em estágios precoces da ativação celular (Akbulut *et al.*, 2015).

Apesar do sucesso observado principalmente no

tratamento de indivíduos transplantados, alguns efeitos adversos como nefro-toxicidade, disfunções hepáticas, distúrbios neurológicos, hipertensão arterial e crescimento gengival, são atribuídos ao uso do fármaco, sendo que, muitos deles são dose-dependentes e reversíveis (Abdollahi *et al.*, 2002; Ramalho *et al.*, 2003).

Além disso, um conjunto de alterações no metabolismo do tecido ósseo manifestadas pelo desequilíbrio no processo de remodelação óssea, desenvolvimento de osteoporose e indução de osteopenia em modelos animais, também foram associados com o uso do fármaco, sendo essas alterações de caráter reversível, não promovendo sequelas após a interrupção do uso (Spolidório *et al.*, 2001; Spolidório *et al.*, 2004; Wada *et al.*, 2006).

Foi observado também que o tratamento com CsA aumenta os níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS) causando um estresse oxidativo, desequilibrando a produção de antioxidantes e a capacidade destes de neutralizarem intermediários reativos ou repararem danos celulares (Akbulut *et al.*, 2015; Utanohara *et al.*, 2005).

Estudos experimentais demonstraram que a CsA influenciou de forma negativa a cicatrização óssea ao redor de implantes, em modelos animais submetidos à terapia imunossupressora de curta e longa duração. No entanto, são poucos os trabalhos descritos na literatura que relacionam a osseointegração de implantes com a utilização da CsA (Duarte *et al.*, 2001; Duarte *et al.*, 2003; Sakakura *et al.*, 2003; Sakakura *et al.*, 2006; Sakakura, Marcantonio, Wenzel, 2007; El Hadary *et al.*, 2011).

Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi revisar através da literatura os efeitos da CsA no metabolismo do tecido gengival, tecido ósseo e conseqüentemente, sua influência como possível fator de risco para a osseointegração de implantes.

MATERIAL E MÉTODO

A revisão integrativa da literatura foi realizada por um único pesquisador através de uma busca eletrônica na base de dados em literatura odontológica e médica internacional (Pubmed – Biblioteca nacional de medicina US). A revisão da literatura foi dividida didaticamente em dois tópicos: “Efeitos da CsA na osseointegração de implantes” e “Efeitos da CsA no tecido gengival”.

Os critérios adotados para a seleção de artigos no tópico “Efeitos da CsA na osseointegração de implantes” foram: estudos publicados nos últimos 15 anos; limitando-se aos idiomas português e inglês; empregando-se os termos: cyclosporine AND dental implants e cyclosporine AND

osseointegration. Desta forma, foram encontrados apenas dez estudos, títulos e resumos foram avaliados, e diante dos achados foram excluídos três artigos, uma vez que dois não estavam relacionados com a temática e um não se enquadrava nos critérios de inclusão supracitados.

Para o tópico “Efeitos da CsA no tecido gengival” a seleção de artigos foi realizada manualmente de acordo com o seu conteúdo e relevância, sendo incluídos 18 estudos publicados nos últimos 16 anos, utilizando-se os seguintes descritores: cyclosporine AND gingival overgrowth.

REVISÃO DA LITERATURA

Os efeitos da CsA no tecido gengival

O aumento do volume gengival é uma manifestação clínica local que segundo diversos estudos descritos na literatura, interfere nas funções normais desenvolvidas na cavidade bucal e prejudica a higiene do paciente, alterando sua estética e autoestima (Cayco *et al.*, 2000; Chabria, Weintraub, Kilpatrick, 2003; Sam & Sebastian, 2014).

As características clínicas observadas nos indivíduos com aumento gengival são de um tecido denso, rosado e assintomático. O aumento gengival pode ser localizado ou generalizado e apresenta sangramento à sondagem. Qualquer região da cavidade bucal pode ser afetada, principalmente a região vestibular dos dentes anteriores superiores e inferiores, na qual o aumento é mais pronunciado (Kataoka *et al.*, 2005).

A prevalência de aumento gengival induzido pela CsA pode chegar à 85%, dependendo do critério utilizado no seu diagnóstico. Algumas variáveis como concentração sérica de CsA, duração da terapia, métodos de avaliação, condição periodontal básica, idade e saúde geral podem influenciar a determinação da prevalência do aumento gengival (Ramalho *et al.*, 2003).

A extensão do aumento gengival pode estar relacionada com alguns fatores como severidade da inflamação gengival, nível de higiene bucal do indivíduo, susceptibilidade genética, dosagem e duração do tratamento medicamentoso (Seymour, Ellis, Thomason, 2000; Ramalho *et al.*, 2003; Romito *et al.*, 2004; Trackman *et al.*, 2004; Mitic *et al.*, 2010).

O efeito da terapia periodontal em pacientes com aumento gengival induzido pela CsA foi avaliado por Kantarci *et al.*, (1999). Os autores verificaram que através do procedimento de raspagem supra e subgengival, houve redução de 30% no aumento gengival em 47% dos pacientes submetidos a essa terapia.

Diferentes terapias podem ser preconizadas para o tratamento do aumento gengival induzido pela CsA. Uma

variedade de métodos que vão desde a execução de um programa rigoroso de higiene bucal, com o uso de agentes coadjuvantes químicos e antibióticos, até a indicação de procedimentos cirúrgicos como a gengivectomia, eletrocirurgia e retalhos cirúrgicos, pode ser utilizada no tratamento (Camargo *et al.*, 2001; Mavrogiannis *et al.*, 2006).

A substituição da CsA por outro fármaco também pode ser considerada uma alternativa viável de tratamento. A prevalência e a gravidade do aumento gengival foi menor em adultos transplantados submetidos à utilização do Tacrolimus em comparação à CsA. A substituição da CsA por Tacrolimus em pacientes transplantados renais provou ser uma estratégia efetiva na regressão do aumento gengival, entretanto, em nenhum paciente foi observado que o aumento gengival regrediu completamente (James *et al.*, 2000; Ellis *et al.*, 2004).

Está comprovado que o uso da CsA e de outros fármacos como a Nefedipina, Fenitoína, Verapamil e Diltiazem estão frequentemente associados com alterações gengivais e podem induzir o aumento gengival de maneira independente. A prevalência do aumento gengival induzido pela CsA ou Nefedipina pode variar de 20% a 40%. O uso associado de CsA e Nefedipina em indivíduos submetidos a transplante renal, promoveu aumento da severidade e incidência do aumento gengival (Khoori, Einollahi, Ansari, 2003; Torrezan *et al.*, 2005).

Novas concentrações de CsA parecem resultar em menor prevalência e severidade do aumento gengival, independente da interação da CsA com outras drogas como a Nefedipina. Contudo, altas doses de CsA parecem prejudicar a homeostase tecidual principalmente em indivíduos com periodontite. Ainda, a imunossupressão causada pela exposição prévia à CsA em ratos com doença periodontal induzida, influenciou diretamente o metabolismo do tecido gengival (Wentz *et al.*, 2012; Mitic *et al.*, 2013; Peralta *et al.*, 2015).

Os efeitos da CsA na osseointegração de implantes

Em 1969, Branemark *et al.* definiu a osseointegração como sendo a conexão direta, estrutural e funcional entre o osso vital organizado e a superfície do implante submetido à carga funcional. A ligação entre o tecido ósseo e a superfície do implante depende do equilíbrio na atividade celular dos osteoblastos e osteoclastos, fundamentais no processo de remodelação óssea e na manutenção da homeostase tecidual (Luize *et al.*, 2005).

Estudos clínicos com indivíduos transplantados mostraram que a terapia imunossupressora com CsA induz a perda óssea através do aumento da atividade osteoclástica. No entanto, esta perda óssea é difícil de ser determinada clinicamente

(Tannirandorn & Epstein, 2000).

Em modelos animais a terapia imunossupressora com CsA foi capaz de acelerar o processo de remodelação do osso alveolar, através do aumento do número e da atividade dos osteoclastos. Os animais tratados com CsA apresentaram osteopenia e perda do volume ósseo. Entretanto, essas alterações no periodonto de ratos possuem relação com o tempo de administração do medicamento (Nieh *et al.*, 1996; Fu *et al.*, 1999; Spolidório, Spolidório, Holzhausen, 2004).

A obtenção previsível da osseointegração é um fator fundamental, mas não pode ser considerada como o único critério para o sucesso do tratamento com implantes. Atualmente, o conceito de sucesso na implantodontia envolve resultados estéticos, fonéticos e funcionais de no mínimo 10 anos (Esposito *et al.*, 2005).

Alterações no metabolismo ósseo decorrentes de doenças como a osteoporose e diabetes, drogas como álcool e tabaco, radioterapia e medicamentos imunossupressores como a CsA podem influenciar a obtenção previsível da osseointegração (Albrektsson & Lekholm, 1989; Zarb & Schmitt, 1990; Koo *et al.*, 2004; Zapparoli *et al.*, 2006).

A influência da CsA na osseointegração de implantes foi observada em alguns estudos descritos na literatura (Duarte *et al.*, 2001, 2003; Sakakura *et al.*, 2003, 2006; Sakakura, Marcantonio, Wenzel, 2007; El Hadary *et al.*, 2011). Duarte *et al.*, (2001) investigaram em 28 coelhos as consequências da administração da CsA e Nefedipina no tecido ósseo ao redor de implantes. Após realização de análise histométrica, os autores verificaram que a utilização do medicamento por um curto período de 14 e 42 dias influenciou a osseointegração com significativa diminuição da área de tecido ósseo dentro do limite das roscas do implante.

A densidade óssea na região lateral à superfície de implantes foi avaliada por Duarte *et al.*, (2003). Os autores verificaram por meio de análise histométrica que a administração de CsA e Nefedipina por um período de 14 a 42 dias, não influenciou negativamente a densidade óssea em uma zona de 500 μ m lateral à superfície dos implantes inseridos em coelhos.

Sakakura *et al.*, (2003) realizaram um estudo em dezoito coelhos para avaliar a influência da CsA no tecido ósseo ao redor de implantes por meio de análise histométrica e biomecânica. Os autores verificaram que a porcentagem de contato ósseo na superfície do implante e o torque para remoção do implante foi significativamente menor nos animais tratados com CsA no período de doze semanas. Os autores concluíram que a administração da CsA por um longo período, pode influenciar negativamente a ligação entre o tecido ósseo e os implantes de titânio.

A retenção mecânica de implantes de titânio no tecido ósseo de coelhos medicados com CsA foi avaliada por Sakakura *et al.*, (2006). Após 24 semanas de cicatrização, os animais foram sacrificados e submetidos ao torque para remoção dos implantes. Os autores verificaram que os coelhos medicados com CsA tiveram seus implantes removidos com menos torque em comparação aos coelhos do grupo controle (sem medicação). Os autores concluíram que o uso da CsA pode prejudicar a retenção mecânica dos implantes osseointegrados.

A influência da CsA na qualidade óssea ao redor de implantes foi avaliada por Sakakura *et al.*, (2007). Nesse estudo, foram inseridos 36 implantes de titânio em 18 coelhos. Após o período de cicatrização dos implantes, os animais foram divididos em três grupos, sendo o primeiro grupo sacrificado imediatamente. Passados mais três meses, realizou-se o sacrifício dos animais medicados com CsA e dos animais do grupo controle. As análises radiográficas para avaliação dos resultados foram realizadas pela técnica da subtração. Os autores observaram que houve alteração na qualidade óssea mediante a transformação do osso cortical denso em osso trabecular pobre nos animais medicados com CsA. Os animais dos demais grupos não apresentaram nenhuma alteração. Diante desses resultados, os autores concluíram que a CsA possui efeito negativo na qualidade óssea ao redor dos implantes osseointegrados.

El Hadary *et al.*, (2011) avaliaram o efeito do óleo ozonizado na osseointegração de implantes em coelhos medicados com CsA. Vinte coelhos foram submetidos à instalação de implantes, sendo que, metade dos animais recebeu aplicação tópica de óleo ozonizado em torno do implante. Radiografias foram obtidas no momento da instalação do implante e no dia do sacrifício dos animais. A osseointegração foi avaliada por meio de microscopia de varredura. Os resultados mostraram neoformação óssea em ambos os grupos, porém, nos animais que receberam aplicação tópica de óleo ozonizado, observou-se íntimo contato entre a superfície do implante e o osso maduro recém-formado. Nos animais que não receberam aplicação tópica de óleo ozonizado, observou-se a formação de tecido ósseo imaturo. Os autores concluíram que a administração de CsA pode influenciar a densidade óssea e a qualidade da osseointegração ao redor de implantes.

DISCUSSÃO

A terapia medicamentosa com CsA é responsável pelo desenvolvimento de efeitos adversos de interesse para a Odontologia. As alterações teciduais associadas com o uso

do medicamento vêm sendo investigada em diversos estudos *in vitro* e *in vivo*. Modelos animais constituem uma alternativa eficaz no estudo dessas alterações (Spolidório *et al.*, 2001; Spolidório, Spolidório, Holzhausen, 2004; Wada *et al.*, 2006).

Os efeitos adversos causados pela CsA no metabolismo do tecido ósseo (osteoporose e osteopenia) e tecido gengival (aumento gengival) são reversíveis e não promovem sequelas após a interrupção do uso (Seymour *et al.*, 2000; Spolidório *et al.*, 2001; Abdollahi *et al.*, 2002; Ramalho *et al.*, 2003; Spolidório *et al.*, 2004; Wada *et al.*, 2006). O fármaco pode influenciar de modo negativo a qualidade óssea ao redor de implantes e prejudicar o fenômeno da osseointegração (Duarte *et al.*, 2001, 2003; Sakakura *et al.*, 2003, 2006; Sakakura, Marcantonio, Wenzel, 2007; El Hadary *et al.*, 2011).

O aumento gengival induzido pela CsA é resultado da vasodilatação e aumento da espessura do epitélio. Sua principal característica é a diminuição da fagocitose do colágeno. A extensão do crescimento gengival pode estar relacionada com alguns fatores como a higiene bucal do indivíduo, severidade da inflamação gengival e susceptibilidade genética, porém, o impacto individual de cada fator ainda não foi bem descrito na literatura (Thomason *et al.*, 1996; Ayanoglou & Lesty, 1999; Kataoka *et al.*, 2003; Hyland *et al.*, 2003; Ramalho *et al.*, 2003; Romito *et al.*, 2004; Trackman & Kantarci, 2004; Mitic *et al.*, 2010).

O exato mecanismo de ação da CsA é desconhecido, contudo, é sabido que o fármaco interfere na maturação de células B, pois inibe a produção de interleucina 2 (IL-2) (Akbulut *et al.*, 2015). As alterações produzidas pela CsA no metabolismo do tecido ósseo, observadas em modelos animais, estiveram relacionadas com uma complexa interação entre a CsA e as citocinas pró-inflamatórias (Mowsowitz *et al.*, 1989). Da mesma forma, Greenfield *et al.*, (1995) observaram que a IL-1 e IL-6 desempenham papel importante no processo de reabsorção óssea, e que os efeitos da CsA na fase inicial do período pós-transplante, prejudicou o processo de remodelação óssea.

A remodelação óssea está intimamente relacionada com a atividade celular dos osteoclastos, que desempenham papel fundamental nos fenômenos de reabsorção e aposição óssea. Li *et al.*, (1991) discutiram a influência da CsA no bloqueio da atividade de células osteoclásticas através do mecanismo de inibição da produção de IL-1, favorecendo o processo de formação óssea. Entretanto, Rucinski *et al.*, (1994) afirmaram que a CsA pode alterar o equilíbrio celular entre osteoclastos e osteoblastos, retardando a deposição mineral e a neoformação óssea. Da mesma forma, Buchinsky *et al.*, (1996) observaram que os efeitos diretos da CsA nas células ósseas foram suficientes para alterar a homeostase tecidual e causar

redução no volume do osso trabecular, através da supressão das células T pela ação do fármaco.

Instigados pela íntima relação da CsA com o tecido ósseo, novos estudos propuseram avaliar a influência da CsA na osseointegração de implantes dentários (Duarte *et al.*, 2001, 2003; Sakakura *et al.*, 2003, 2006; Sakakura, Marcantonio, Wenzel, 2007; El Hadary *et al.*, 2011). Segundo os estudos, a obtenção previsível da osseointegração depende da presença de tecido ósseo de boa qualidade e quantidade, sendo que, alguns estudos apontam para uma relação negativa entre a CsA, o processo de remodelação óssea e a osseointegração de implantes (Zarb & Schmitt, 1990; Duarte *et al.*, 2001, Sakakura *et al.*, 2003, 2006; Wada *et al.*, 2006; Sakakura, Marcantonio, Wenzel, 2007; El Hadary *et al.*, 2011).

Duarte *et al.* (2001) verificaram que a administração da CsA e Nefedipina influenciou o fenômeno da osseointegração com diminuição da área de tecido ósseo nas roscas do implante. Entretanto, outro estudo que avaliou a densidade óssea na região lateral a superfície de implantes, constatou que a administração da CsA e Nefedipina não influenciou a densidade óssea nessa região (Duarte *et al.*, 2003).

Em estudo realizado com modelo animal foi evidenciado que a porcentagem de contato ósseo na superfície do implante e o torque para a sua remoção foram menores nos animais tratados com CsA (Sakakura *et al.*, 2003). Da mesma forma, em outro estudo realizado por Sakakura *et al.*, (2006) os autores verificaram que a CsA prejudicou a retenção mecânica de implantes em modelos animais.

Em 2007, Sakakura *et al.* observaram por meio de análise radiográfica que a CsA promoveu alteração na qualidade óssea mediante a transformação de osso cortical denso em osso trabecular pobre em animais medicados com CsA. Da mesma forma, El Hadary *et al.*, (2011) concluíram que a administração de CsA influenciou a densidade óssea e a qualidade da osseointegração ao redor de implantes. Além disso, os autores referiram a dificuldade em avaliar a osseointegração por meio de análise radiográfica, uma vez que não é possível discriminar o tecido ósseo imaturo do tecido ósseo maduro ao redor dos implantes.

Até o momento, poucos estudos que avaliaram a influência da CsA na osseointegração de implantes de titânio foram publicados (Duarte *et al.*, 2001, 2003; Sakakura *et al.*, 2003, 2006; Sakakura, Marcantonio, Wenzel, 2007; El Hadary *et al.*, 2011). Para Duarte *et al.* (2001) a instalação de implantes de titânio em mandíbula de pacientes submetidos a terapia imunossupressora deve ser considerado. Entretanto, Sakakura *et al.*, (2006) afirmaram que pacientes usuários da CsA não devem ser submetidos a terapia com implantes dentários.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, conclui-se que os efeitos adversos causados pela CsA podem interferir direta ou indiretamente no sucesso do tratamento odontológico e na saúde bucal do indivíduo.

Portanto, cabe aos cirurgiões-dentistas conhecer o mecanismo de ação da CsA, suas indicações, interações medicamentosas e efeitos adversos, a fim de buscar estratégias para o tratamento odontológico e preventivo dos indivíduos usuários do medicamento.

Além disso, novos estudos são necessários para avaliar a relação entre a osseointegração de implantes de titânio e o uso da CsA, principalmente estudos clínicos longitudinais, visando propiciar aos profissionais a construção de uma prática baseada em evidência de forma adequada, segura e efetiva.

Agradecimentos:

À FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (bolsa de estudos Mestrado 2015/02995-5).

ABSTRACT

Cyclosporine A is a potent immunosuppressive drug used in the treatment of various immunologically mediated pathologies. It is mainly indicated in the preventive treatment of organ rejection in transplant recipients. Adverse effects associated with using the drug such as the induction of osteopenia, imbalance in bone remodeling, development of osteoporosis and gingival enlargement are described in literature. The aim of this study was to review, through literature, the effects of cyclosporine A in the metabolism of gingival tissue, bone and its influence as a possible risk factor in osseointegration of implants. Using the terms cyclosporine AND dental implants; cyclosporine AND osseointegration; and cyclosporine AND gingival overgrowth as keywords, a search was conducted for articles published in the Pubmed database between the years 2000-2016, in English and Portuguese. It was concluded that the adverse effects caused by cyclosporine A may interfere in the oral health of individuals and the success of the dental treatment. It is essential that the dentist is aware of the action mechanisms of the drug, its side effects and medicinal interactions in order to develop prevention and treatment strategies for users of the drug.

UNITERMS: Osseointegration; Cyclosporine; Cytokines.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Akbulut S, Elbe H, Eris C, Dogan Z, Toprak G, Yalcin E *et al.* Effects of antioxidant agents against cyclosporine-induced hepatotoxicity. *Journal of Surgical Research* 2015; 193: 658-60.
- 2- Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *Journal of Clinical Periodontology* 2000; 27 (4): 217-23.
- 3- Ramalho VLC, Ramalho HJ, Cipullo JP, Burdmann EA. Hiperplasia gengival induzida por ciclosporina A. *Rec Assoc Med Bras* 2003; 42 (2): 210-13.
- 4- Abdollahi M, Radfar M. Review of drug-induced oral reactions. *J Contemp Dent Pract* 2002; 3 (4): 1-19.
- 5- Spolidório LC, Merzel J, Villalba H, Vargas PA, Colleta RD, Almeida OP. Morphometric evaluation of gingival overgrowth and regression caused by cyclosporin in rats. *J Periodont Res* 2001; 36 (6): 384-89.
- 6- Spolidório LC, Spolidório DM, Holzhausen M. Effects of Long-term cyclosporin therapy on the periodontium of rats. *J Periodont Res* 2004; 39 (4): 257-62.
- 7- Wada C, Kataoka M, Seto H, Hayashi N, Kido J, Shinohara Y *et al.* High-turnover osteoporosis is induced by Cyclosporin A in rats. *J Bone Miner Metab* 2006; 24 (3): 199-205.
- 8- Utanohara S, Tsuji M, Momma S, Morio Y, Oguchi K. The effect of ursodeoxycholic acid on glycochenodeoxycholic acid-induced apoptosis in rat hepatocytes. *Toxicology* 2005; 214 (1-2): 77-86.
- 9- Duarte PM, Nogueira Filho GR, Sallum EA, Toledo S, Sallum AW, Nociti FHJ. The effect of an immunosuppressive therapy and its withdrawal on bone healing around titanium implants. A histometric study in rabbits. *J Periodontol* 2001; 72 (10): 1391-397.
- 10- Duarte PM, Nogueira Filho GR, Sallum EA, Sallum AW, Nociti FHJ. Short-term immunosuppressive therapy does not affect the density of the pre-existing bone around titanium implants placed in rabbits. *Pesqui. Odontol Bras* 2003; 17 (4): 362-66.
- 11- Sakakura CE, Margonar R, Holzhausen M, Nociti Jr FH, Alba Jr RC, Marcantonio Jr E. Influence of cyclosporin A therapy on bone healing around titanium implants: a histometric and biomechanic study in rabbits. *J Periodontol* 2003; 74: 974-79.
- 12- Sakakura CE Margonar R, Sartori R, Morais JAND, Marcantonio E Jr. The influence of Cyclosporin A on mechanical retention of dental implants previously integrated to the bone: a study in rabbits. *J Periodontol* 2006; 7 (12): 2059-062.
- 13- Sakakura CE, Marcantonio E Jr, Wenzel A, Scaf G. Influence of cyclosporine A on quality bone around integrated dental implants: a radiographic study in rabbits. *Clin Oral Impl Res* 2007; 18 (1): 34-9.
- 14- El Hadary AA, Yassin HH, Mekhemer ST, Holmes JC, Grootveld M. Evaluation of the effect of ozonated plant oils on the quality of osseointegration of dental implants under the influence of cyclosporine A: an in vivo study. *Journal of Oral Implantology* 2011; 37 (2): 247-57.
- 15- Cayco A, Wysolmerski J, Simpson C, Mitnick MA, Gundberg C, Klinger A *et al.* Posttransplant bone disease: evidence for a high bone resorption state. *Transplantation* 2000; 70 (12): 1722-728.
- 16- Chabria D, Weintraub RG, Kilpatrick NM. Mechanisms and management of gingival overgrowth in paediatric transplant recipients: a review. *International Journal of Paediatric Dentistry* 2003; 13 (4): 220-29.
- 17- Sam G, Sebastian SC. Nonsurgical management of nifedipine induced gingival overgrowth. *Case Rep Dent* 2014; 2014: 1-4.
- 18- Kataoka M, Kido J, Shinohara Y, Nagata T. Drug-induced gingival overgrowth – a review. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2005; 28 (10): 1817-821.
- 19- Romito GA, Pustiglioni FE, Saraiva L, Pustiglioni AN, Lotudo RFM, Stolf NAG. Relationship of subgingival and salivary microbiota to gingival overgrowth in heart transplant patients following cyclosporin A therapy. *Journal Clinical Periodontology* 2004; 75 (7): 918-24.
- 20- Trackman PC, Kantarci A. Connective tissue metabolism and gingival overgrowth. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15 (3): 165-75.
- 21- Mitic K, Popovska M, Pandilova M, Jovanovic R, Spasovski G, Nikolov V. The role of inflammation and apoptosis in cyclosporine A-induced gingival overgrowth. *Bosn J Basic Med* 2010; 13 (1): 14-20.
- 22- Kantarci A, Cebeci I, Tuncer O, Çarın M, Firatlı E. Clinical effects of periodontal therapy on the severity of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol, Birmingham* 1999; 70 (6): 587-93.
- 23- Camargo PM, Melnick PR, Pirihi FQM, Lagos R, Takei HH. Treatment of drug-induced gingival enlargement: aesthetic and functional considerations. *Periodontol* 2000 2001; 27 (1): 131-38.
- 24- Mavrogiannis M, Ellis JS, Seymour RA, Thomason JM. The efficacy of different surgical techniques the management of drug-induced gingival overgrowth. *Journal Clinical Periodontology* 2006; 33 (9): 677-82.
- 25- James JA, Marley JJ, Jamal S, Campbell BA, Short CD, Johnson RWG *et al.* The calcium channel blocker used with cyclosporine has an effect on gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol* 2000; 27 (2): 109-15.
- 26- Ellis JS, Seymour RA, Taylor JJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth in transplant patients immunosuppressed with tacrolimus. *Journal Clinical Periodontology* 2004; 31 (2): 126-31.
- 27- Khoori AH, Einollahi B, Ansari G, Moozih MB. The effect of Cyclosporine with and without Nifedipine on Gingival Overgrowth in Renal Transplant Patients. *J Can Dent Assoc* 2003; 69 (4): 236-41.
- 28- Torrezan PR, Sobrinho JA, Denardin OVP, Rapoport A. Hipertrofia gengival em transplantados renais. *Rev Assoc Med Bras* 2005; 51 (4): 200-05.
- 29- Wentz LA, Oliveira SC, Moreira CHC, Rosing CK. Low prevalence of gingival overgrowth associated to new immunosuppressive protocols with cyclosporine. *Braz Oral Res* 2012; 26 (1): 64-70.

- 30- Peralta FS, Pallos D, Queiroz CS, Ricardo LH. Previous exposure to Cyclosporin A and periodontal breakdown in rats. *Archives of Oral Biology* 2015; 60: 566-73.
- 31- Branemark PI, Breine U, Adell R, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses: I. experimental studies. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery* 1969; 3 (2): 81-100.
- 32- Luize DS, Murakawa AC, Bosco AF, Nagata MJH, Bonfante AS. influência da osteoporose na implantodontia. *Arquivos em Odontologia* 2005; 41 (2): 105-92.
- 33- Tannirandorn P, Epstein S. Drug-induced bone loss. *Osteoporosis International* 2000; 11 (8): 637-59.
- 34- Nieh S, Fu E, Chang HL, Wang SL, Wikesjo ME. Histopathologic alterations of periodontium in cyclosporin-treated rats. *J Clin Periodontol* 1996; 23 (8): 730-36.
- 35- Fu E, Hsieh YD, Nieh S, Wikesjo ME, Liu D. Effects of Cyclosporin A on Alveolar Bone: An experimental study in the rat. *J Periodontol* 1999; 70 (2): 189-94.
- 36- Esposito M, Coulthard P, Thomsen P, Worthington HV. The role of implant surface modifications, shape and material on the success of osseointegrated dental implants. A Cochrane systematic review. *Eur J Prosthodont Restor Dent* 2005; 13(1): 15-31.
- 37- Albrektsson T, Lekholm U. Osseointegration: current state of the art. *Dent Clin North Am* 1989; 33 (4): 537-54.
- 38- Zarb GA, Schmitt A. The longitudinal clinical effectiveness of osseointegrated dental implants: The Toronto study. Part II: The prosthetic results. *J Prosthet Dent* 1990; 64 (1): 53-61.
- 39- Koo S, Konig BTr, Mizusaki CI, Alegrini SJr, Yoshimoto M, Carbonari MJ. Effects of alcohol consumption on osseointegration of titanium implants in rabbits. *Implant Dent* 2004; 13(3): 232-37.
- 40- Zapparoli ACR, Ballardín L, Rivaldo EG, Frasca LCF, Pocztaruk RL, Fernandes EL. Osseointegração periimplantar em pacientes fumantes. *Stomatol* 2006; 12 (23): 41-8.
- 41- Thomason JM, Seymour RA, Ellis JS, Kelly PJ, Parry G, Dark J *et al.* Determinants of gingival overgrowth severity in organ transplant patients. *Journal Clinical Periodontology* 1996; 23 (7): 628-34.
- 42- Ayanoglou CM, Lesty C. Cyclosporin A-induced gingival overgrowth in the rat: a histological, ultrastructural and histomorphometric evaluation. *Journal of Periodontal Research* 1999; 34 (1): 7-15.
- 43- Kataoka M, Seto H, Wada C, Kido J, Nagata T. Decreased expression of alpha2 integrin in fibroblasts isolated from cyclosporin A-induced gingival overgrowth in rats. *J Periodontal Res* 2003; 38 (5): 533-37.
- 44- Hyland PL, Traynor PS, Myrillas TT, Marley JJ, Linden GJ, Winter P *et al.* The effects of cyclosporine on the collagenolytic activity of gingival fibroblasts. *Journal of Periodontology* 2003; 74 (4): 437-45.
- 45- Movsowitz C, Epstein S, Ismail F, Fallon M, Thomas S. Cyclosporin A in the oophorectomized rat: Unexpected severe bone resorption. *Journal of Bone and Mineral Research* 1989; 4 (3): 393-98.
- 46- Greenfield EM, Shaw SM, Gornik SA, Banks MA. Adenyl cyclase and interleukin 6 are downstream effectors of parathyroid hormone resulting in stimulation of bone resorption. *J Clin Invest* 1995; 96 (3): 1238-244.
- 47- Li XQ, Stevenson S, Klein L, Davy DT, Shaffer JW, Goldberg VM. Differential patterns of incorporation and remodeling among various types of bone grafts. *Acta Anat, Switzerland* 1991; 140 (3): 236-44.
- 48- Rucinski B, Liu CC, Epstein S. Utilization of Cyclosporine H to elucidate the possible mechanisms of Cyclosporine A-induced osteopenia in the rat. *Metabolism, United States* 1994; 43 (9): 1114-118.
- 49- Buchinsky FJ, Ma Y, Mann GN, Rucinski B, Bryer HP, Romero DF *et al.* T lymphocytes play a critical role in the development of cyclosporin A-induced osteopenia. *Endocrinol* 1996; 137 (6): 2278-285.

Endereço para correspondência:

Felipe da Silva Peralta

Rua Ministro Calógeras, 956, Ap. 1101 – Atiradores

CEP: 89202-207 – Joinville – SC

Tels.: (47) 30251353 / (47) 99155498

E-mail: felipe.periodontia@hotmail.com