

Aumento de Volume Gengival Induzido por Fármacos

Gonçalo Seguro Dias*; Vanessa Vaz Osório**; Arlindo Almeida***

* Médico Dentista, Assistente Convidado da disciplina de Medicina e Patologia Oral da FMDUL, ** Médica Dentista, Aluna do Aperfeiçoamento em Metodologias de Ensino em Cirurgia Oral da FMDUL, ***Professor da disciplina de Medicina Oral e Patologia Oral da FMDUL

(Dias GS, Osório W, Almeida A. Aumento de Volume Gengival Induzido por Fármacos. Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac 2010;51:177-184)

Key-words:

Drug induced gingival overgrowth; Drug induced gingival enlargement; Gingival diseases; Drugs

Palavras Chave:

Aumento de volume gengival induzido por fármacos; Crescimento gengival induzido por fármacos; Doenças gengivais; Fármacos

Abstract: Drug induced gingival enlargement (DIGE) is characterized by a gingival enlargement which can reach just one area or involve several areas, mainly anterior regions of maxilla and mandible. The cyclosporine, phenytoin and nifedipine are the mainly drugs related with DIGE. Several risk factors are involved, as bacterial plaque. The pathogenesis is controversial, but most of the studies agree with the participation of genetic susceptibility, growth factors and fibroblasts. The prevention approaches in patients under this therapy programme are essential, and also the early diagnosis and follow-up, to minimize the adverse consequences and reduce the prevalence and severity of gingival enlargement.

Resumo: O aumento de volume gengival induzido por fármacos (AVGIF) caracteriza-se pelo aumento de volume da gengiva que pode ser limitada a uma área ou envolver várias regiões, principalmente nas zonas anteriores da maxila e da mandíbula. A ciclosporina, a fenitoína e a nifedipina são os fármacos principais relacionados com o AVGIF. Vários factores de risco estão envolvidos, tais como a placa bacteriana. A patogénese é controversa, mas a maioria dos estudos é concordante com a participação da susceptibilidade genética, factores de crescimento e fibroblastos. Os regimes preventivos em pacientes sob esse tipo de terapia são fundamentais, bem como o diagnóstico precoce e o follow-up, de modo a minimizar as consequências adversas e diminuir a prevalência e severidade do aumento de volume gengival.

INTRODUÇÃO

Os principais grupos de fármacos que causam o aumento de volume gengival induzido por fármacos são os bloqueadores de canais de cálcio, imunomoduladores e anticonvulsivos, destacando-se a nifedipina (Nf), a ciclosporina (CsA) e a fenitoína (Ft)^[1]. A severidade desta patologia é variável, influenciada por vários factores de risco e com uma patogénese pouco esclarecida.

O termo aumento de volume gengival (AVG) tem sido descrito erroneamente como hiperplasia gengival. Hiperplasia é um termo histológico que descreve o aumento do tamanho de um tecido por aumento do número de células e fibras. Deste modo o termo AVG deve-se utilizar para identificar um aumento de volume da gengiva resultante de uma

proliferação de fibras e células do tecido conjuntivo, sem apresentar características neoplásicas^[2].

O aumento de volume gengival induzido por fármacos (AVGIF) difere entre os indivíduos em função de vários determinantes, não estando a sua etiologia e patogénese totalmente esclarecidas. Conhecem-se, no entanto, alguns factores de risco associados aos fármacos mencionados, difíceis de avaliar de *per se*^[3,4].

Esta revisão bibliográfica pretende reportar estudos dos últimos quatro anos, no que diz respeito aos factores de risco, patogénese, histopatologia e características clínicas, bem como a abordagem terapêutica a efectuar no que diz respeito à patologia AVGIF.

Correspondência para:

Gonçalo Seguro Dias

E-mail: goncalosdias@netcabo.pt

MATERIAIS E MÉTODOS

Procedeu-se a pesquisa nas bases de dados *MedLine* e *The Cochrane Controlled Trials Register*, no período compreendido entre Outubro de 2008 e Janeiro de 2010. Esta devolveu 121 artigos reportando revisões bibliográficas, casos clínicos e ensaios clínicos randomizados entre 2005 e 2010, aplicando os seguintes termos: “*drug induced gingival overgrowth*” AND “*drug induced gingival enlargement*” AND “*drug induced gingival hyperplasia*”. Não foi devolvida qualquer revisão sistemática. Dos 121 estudos foram analisados 37. Foi realizada pesquisa de artigos sobre o assunto em diversas publicações científicas sem resultados e na Internet com motores de busca e em jornais electrónicos que devolveram 9 artigos. Foi utilizado ainda um livro de texto sobre a matéria em estudo.

Apenas foram incluídos artigos com uma definição clara da condição de AVGIF dos indivíduos em estudo, o que restringiu a amostra a 46 artigos referentes a estudos em doentes com esta patologia.

FACTORES DE RISCO

Placa Bacteriana

A importância da placa bacteriana como co-factor na etiologia do AVGIF foi reconhecida no mais recente sistema de classificação das doenças periodontais⁽⁵⁾. A severidade está correlacionada positivamente com o deficiente controlo de placa bacteriana medida pelo grau de inflamação. Duas teorias são aceites: (i) a inflamação crónica é secundária à irritação bacteriana, constituindo o principal factor de risco; (ii) nem todos os pacientes com deficiente higiene oral desenvolvem AVGIF e por isso o biofilme bacteriano contribui para a severidade da patologia não sendo, contudo, considerado o factor etiológico⁽⁶⁻⁸⁾.

As alterações do epitélio podem ser relevantes para a inflamação, mais do que o próprio fármaco por si só⁽⁷⁻⁹⁾. Guo (2008) assume que a placa bacteriana induz reacções inflamatórias que aumentam a interacção entre os fármacos e os fibroblastos levando a alterações no *turnover* do tecido conjuntivo, actuando como reservatório para as inúmeras bactérias e para o fármaco⁽¹⁰⁾. Esta acumulação e subsequente libertação através do estímulo salivar, podem elevar os níveis do fármaco nos tecidos⁽⁷⁻¹¹⁾.

Doença Periodontal

Em pacientes comprometidos periodontalmente exis-

te uma dificuldade acrescida de diagnóstico da patologia, sabendo-se no entanto, que na doença periodontal pré-existente, as bolsas profundas com o associado infiltrado inflamatório crónico, podem ser um factor de risco para AVGIF^(10,12-14). As bolsas periodontais alojam uma maior taxa de bactérias anaeróbias restritas e facultativas, nomeadamente *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*, consideradas patogénicas para a doença periodontal, contudo, não é possível demonstrar uma correlação entre a severidade da doença e a presença destas bactérias^(8,15). Por outro lado a existência de doença periodontal pré-existente e bolsas profundas pode ser um factor de risco para o AVGIF.

Idade, sexo e etnicidade

O aumento de volume gengival em pacientes que se encontram a tomar Ft e CsA, tem uma maior incidência em pacientes jovens provavelmente devido à existência de fibroblastos imaturos, em particular a existência de um fenótipo fibroblástico mais susceptível a estes fármacos. Parece existir uma influência hormonal andrógena, consubstanciada no aumento de testosterona biologicamente activa em pacientes com AVG. Com efeito, a 5- α di-hidrotestosterona, actua na sub-população fibroblástica e induz à síntese de colagénio e/ou à diminuição da produção de colagenase. Apesar disso, a maioria dos estudos não aponta para uma maior incidência de AVGIF em diferentes sexos ou em grupos populacionais de diferentes etnias^(1,6,16).

Predisposição genética

Existe evidência de uma predisposição genética para a doença, porque não se desenvolve em todos os indivíduos expostos aos fármacos indutores do AVGIF^(6,17). Os fibroblastos respondem geneticamente, de modo heterogéneo aos diferentes fármacos e seus metabolitos, conduzindo ao conceito de pacientes “não susceptíveis”⁽¹⁸⁾, demonstrado pelo facto de os pacientes não susceptíveis não possuíram determinados tipos de sub-populações fibroblásticas⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

A Ft, Nf e CsA são metabolizados pelo citocromo enzimático P450 no fígado, e alguns estudos indicam que polimorfismos genéticos desse citocromo podem implicar ou gerar diferentes susceptibilidades por variar a sua actividade enzimática^(2,6).

Também, diferenças genéticas na expressão do antígeno leucocitário humano (HLA) podem estar relacionadas com a susceptibilidade ao desenvolvimento da doença⁽⁶⁾.

Farmacocinética dos fármacos

Enquanto alguns autores sugerem uma correlação

entre a dosagem, duração do tratamento e níveis séricos dos fármacos com o grau de AVG, outros não concordam com esta relação⁽⁶⁾. Tem sido defendido que um limiar de concentração definido do fármaco é necessário para induzir a reacção gengival e que níveis acima deste limiar não aumentam a severidade do AVGIF^(16,20). As concentrações salivares são maiores em pacientes a tomar fármacos em apresentação líquida, não existindo contudo relação entre as concentrações salivares e sanguíneas. Ciavarella (2007) aponta o tempo de tratamento com imunossuppressores, em pacientes transplantados, como factor agravante⁽¹⁶⁾.

Associação de fármacos

Alguns estudos indicam que a associação de fármacos indutores de AVGIF duplica a sua incidência e severidade, possivelmente devido a um efeito sinérgico^(4,6). As combinações específicas incluem CsA e Nf, muito usual em pacientes transplantados. A Nf reduz a nefrotoxicidade da CsA mas agrava o AVGIF^(21,22).

PATOGÉNESE

A patogénese, para além da susceptibilidade genética dos fibroblastos à acção lesiva dos fármacos é influenciada por uma série de citocinas e metaloproteínas que conduzem ao AVGIF.

Fibroblastos

A Nf, Ft e CsA interagem com os queratinócitos epiteliais, fibroblastos e colagéneo, podendo levar ao AVG em indivíduos com essa predisposição genética.

Existe um grupo de indivíduos mais susceptíveis ao desenvolvimento de AVGIF por apresentarem sub-populações de fibroblastos sensíveis à acção tóxica dos fármacos, que leva ao aumento de produção de ácido hialurónico e glicosaminoglicanos⁽⁵⁾. No que diz respeito à Ft e Nf, parece que existe um efeito directo sobre os mastócitos, resultando na sua desgranulação com libertação de mediadores químicos da inflamação. Existe também uma acção dos glicosaminoglicanos sulfatados nos tecidos gengivais por parte dos fibroblastos^(14,26).

Cálcio

A produção de colagéneo é modulada pelo influxo de cálcio. Este pode ficar alterado por os fibroblastos produzirem uma colagenase inactiva, o que leva ao aumento da matriz extracelular por ausência da sua degradação⁽⁴⁾. Existe uma diminuição do influxo de cálcio por inibição da actividade da calceurina, e a Ft pode implicar também uma diminuição do

influxo de ácido fólico celular⁽²³⁾, o que prejudica a degradação do colagéneo extracelular, levando à sua acumulação intersticial^(17,21-25).

Citoquinas inflamatórias

No AVG as citocinas e vários factores de crescimento estão elevados⁽²⁶⁻²⁸⁾. A expressão destes factores deve-se aos fármacos afectarem as moléculas sinalizadoras nos fibroblastos gengivais, promovendo o AVGIF⁽¹⁶⁾, por acumulação do colagéneo na matriz extracelular do tipo I, devido à produção de citocinas inflamatórias, principalmente interleucina α que estimulam a proliferação fibroblástica e à desregulação na síntese e degradação das fibras de colagéneo devido a defeitos e na fagocitose por parte dos fibroblastos, o que conduz a um aumento de matriz extracelular^(24,29,30).

Metaloproteínases da matriz (MMP)

Dannewitz (2007), recorrendo a técnicas enzimáticas e à técnica de reacção em cadeia pela polimerase demonstra que a expressão e produção de metaloproteínase-1 (MMP-1) e metaloproteínase-2 (MMP-2) podem ser maiores nos fibroblastos em casos de AVGIF que na gengiva normal^(18,31). Estes valores variam de acordo com o estágio de desenvolvimento de AVGIF⁽¹⁸⁾. Outros autores contestam estes resultados mencionando que a CsA pode implicar um decréscimo da expressão da MMP-1 nos tecidos gengivais e a redução da activação da MMP-2. Esta observação, em que se verifica um decréscimo da fagocitose e degradação do colagéneo pode dever-se aos níveis muito elevados do inibidor de secreção de metaloproteínases (TIMP-1), contribuindo para a acumulação de componentes da matriz extracelular⁽³²⁾.

Outros elementos

Tanto a Ft como a CsA inibem a produção da lisozima catepsina L proteinase, o que também pode explicar a acumulação dos componentes extracelulares nos tecidos gengivais^(14,26). Parece existir também uma associação com a expressão exagerada dos oncogenes *Myc* e *bcl-2* no caso da Ft e Nf⁽³³⁾.

A apoptose tem papel no controlo do crescimento tecidual e a sua supressão pode contribuir para o AVG. No caso da Nf, pode não existir um aumento na proliferação dos queratinócitos, mas sim um prolongamento do ciclo celular contribuindo para a acumulação do colagéneo^(13,26).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Os três grupos de fármacos referidos induzem aspectos

clínicos muito semelhantes. As lesões têm características crónicas, são indolores e resilientes. Inicialmente existe aumento generalizado das margens livres gengivais e das papilas interdentárias, que recobrem parte da coroa dentária, formando massas teciduais contínuas de consistência firme, móveis e triangulares. Observa-se o aspecto pontilhado de “casca de laranja” sem apresentar características de inflamação^(17,18). O AVG é mais proeminente na superfície vestibular, embora também possa aparecer na superfície lingual e palatina. Todas as áreas dentadas podem ser afectadas, mas a área supero-anterior parece ser a região mais propensa ao desenvolvimento de AVG com maior severidade. Não existe ainda explicação para esta constatação, que provavelmente será devida a uma maior desidratação e exposição desta região a traumatismos, de acordo com vários autores^(2,7,34).

Os tecidos gengivais afectados respondem à sondagem com um elevado índice de hemorragia^(17,34). Pode existir halitose secundária à hemorragia gengival. Observa-se a remissão do AVG em áreas onde os dentes foram extraídos, o que pressupõe que a presença de dentes parece ser necessária para a indução de AVG visto que desdentados não apresentam crescimento tecidual⁽³⁾.

Além dos óbvios problemas estéticos, o crescimento gengival pode dificultar a higiene oral, existindo maior propensão para o aparecimento de lesões de cárie e agravamento de doença periodontal pré-existente⁽²⁾. Em crianças pode alterar a erupção normal dos dentes, com perturbações estéticas e funcionais, com disfunções oclusais e dificuldades na mastigação e da linguagem articulada^(3,17,34).

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

O aspecto histopatológico induzido pelos três fármacos é semelhante⁽¹⁰⁾. Corresponde basicamente a quatro características: acantose, fibrose intersticial com excesso de colagénico e infiltrado inflamatório reaccional. A mucosa gengival apresenta-se revestida por epitélio estratificado pavimentoso paraqueratinizado, com áreas de acantose com vários graus de espessura e cristas epiteliais afiladas que mergulham no tecido conjuntivo^(28,35).

O tecido conjuntivo em excesso apresenta grande número de fibroblastos, com elevado índice mitótico e proliferação vascular abundante⁽²⁵⁾. Na matriz extracelular não fibrillar existe um aumento na condensação da substância fundamental amorfa⁽¹⁷⁾.

O colagénico é bioquimicamente diferente do existente na gengiva normal, predominando o colagénico tipo I, ultraes-

truturalmente formado por um arranjo irregular de microfibrilhas^(28, 35-39).

O infiltrado inflamatório de polimorfonucleares pode variar de moderado a intenso e o de células linfoplasmocitárias localiza-se principalmente ao redor do epitélio juncional. Os macrófagos e as células de Langerhans apresentam características diferentes dos tecidos gengivais saudáveis⁽²⁶⁾.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O AVGIF exige diagnóstico diferencial com outras formas de AVG com aspectos histológicos próprios como doenças gengivais associadas à placa bacteriana, a factores sistémicos, à diabetes mellitus e malnutrição. O AVG fibroso pode ser encontrado em várias patologias hereditárias, e em doenças malignas do sangue, como a leucemia monocítica, com características clínicas semelhantes. É a existência de tecido firme que distingue o AVGIM, do edema causado pela inflamação ou por um infiltrado de células leucémicas⁽⁶⁾.

No diagnóstico diferencial devem ainda ser incluídos os processos proliferativos não neoplásicos como o granuloma piogénico, lesão periférica de células gigantes, papiloma e condiloma acuminado. Justifica-se a realização de biópsia em pacientes com hemorragia gengival severa ou tomando algum tipo de fármacos não relacionados com AVGIF. Está também indicada a realização de radiografias periapicais e ortopantomografia para avaliar o estado periodontal e o comprometimento das estruturas dentárias, bem como a realização de exame clínico periodontal⁽⁴⁰⁾.

TRATAMENTO

Abordagens não cirúrgicas

A primeira abordagem no tratamento do AVGIF é reduzir o componente inflamatório dos tecidos gengivais para níveis aceitáveis de modo a evitar ou facilitar a correcção cirúrgica posterior. Antes do início da terapêutica com fármacos implicados no AVGIF, devem ser instituídos programas preventivos, tendo o médico-dentista um papel importante. Esta prevenção passa pela instrução de técnicas adequadas de higiene oral, realização de sondagem (identificação de bolsas e/ou pseudo-bolsas), destarização, alisamentos radiculares e medidas de controlo químico da placa como bochechos com cloro-hexidina. Todos os factores retentivos de acumulação de placa bacteriana devem ser eliminados. Sempre que possível deve-se respeitar o princípio biológico

básico, removendo bandas ortodônticas, elásticos, molas e arames, bem como próteses removíveis^[41,42].

Bochechos com anti-sépticos

O uso de um adjuvante no controlo da placa bacteriana como a cloro-hexidina a 0,2% durante uma semana tem tido resultados positivos na diminuição e severidade da AVGIF. Existe uma limitação no tempo da sua utilização, devido a resistências bacterianas e alterações do paladar^[39,41].

Antibióticos sistémicos

A azitromicina e o metronidazol vêm sendo usados no tratamento do AVGIF. O metronidazol reduz o metabolismo hepático da CsA levando a um menor risco de nefrotoxicidade, e os seus benefícios no AVGIF decorrem da sua acção na alteração do biofilme subgengival e redução do componente inflamatório^[41]. Recomenda-se a toma de 400mg, três vezes ao dia por um período de sete dias^[43]. Em relação a azitromicina, a sua administração apresenta efeitos mais benéficos que o metronidazol, já que reduz a infecção bacteriana e a inflamação e aumenta a actividade fagocitária dos fibroblastos gengivais^[14,41,43]. O tratamento recomendado é de 500 mg de azitromicina por dia durante 5 dias, repetido em cada 8 a 12 meses^[37,43].

Outros agentes

Como a Ft reduz o metabolismo do ácido fólico existe alguma evidência que bochechos de ácido fólico (1-5 mg/ml) são eficazes na redução da recorrência do AVG, sendo até mais benéfico que a administração sistémica, por reduzir a inflamação uma vez que se liga às endotoxinas da placa bacteriana^[33,39,41].

Substituição de fármacos

O novo imunomodulador tacrolimus, em substituição da CsA, possui uma farmacodinâmica muito similar a esta, inibindo os eventos dependentes de cálcio^[16,23,41,42,44]. No caso da Nf, a sua substituição por verapamilo reduz a prevalência de AVGIF. A Ft já é pouco usada devido aos seus efeitos adversos e à introdução no armamentário terapêutico de novos anti-epilépticos como a carbamazepina, etosuzimida e valproato de sódio^[41]. As alterações na medicação devem ser efectuadas sempre que ofereçam vantagens no controlo das doenças, em pacientes com AVGIF pronunciado e em risco de cirurgia correctiva. A interacção entre o médico-dentista e o médico especialista é essencial^[39,41].

Abordagens cirúrgicas

O tratamento cirúrgico continua a ser recomendado no

caso de AVGIF severo (superior a 30%). Contudo, são outros parâmetros como o impacto desta patologia na qualidade de vida dos pacientes ou na finalidade de manter um periodonto saudável que estão na base desta terapêutica^[41,42]. A escolha da técnica prende-se com a extensão da área que necessita de cirurgia, presença de doença periodontal e defeitos ósseos, quantidade de gengiva queratinizada e posição das bolsas em relação à linha mucogengival^[39]. A gengivectomia de bisel interno ou a laser são os métodos preferenciais^[41,42].

Gengivectomia

A gengivectomia está particularmente indicada no AVG limitado a pequenas áreas (menos de seis dentes) sem evidência de perda óssea e com previsão de ficar pelo menos 3mm de tecido queratinizado na direcção apical-coronal^[40]. O tecido em excesso é removido através de uma incisão em bisel longo ao nível da junção cimento amelocementária, que deve idealmente permitir também a remoção das bolsas gengivais, principalmente na zona interdentária^[41,42]. De referir que a gengivectomia de bisel interno é preferível à de bisel externo, pela cicatrização no primeiro caso ser melhor, uma vez que a gengivectomia de bisel externo implica uma grande área de tecido conjuntivo exposto, com maior potencial farmacológico mitogénico celular. A mitogenicidade está sensivelmente reduzida na ferida linear, resultante da incisão em bisel interno, apresentando esta técnica boa previsibilidade a médio prazo na redução de profundidade de sondagem e causando um desconforto mínimo ao paciente^[42].

Gengivectomia a laser

Existem vários tipos de laser: ND: YAG e de CO₂. A eficácia do laser Nd: YAG deve-se ao alto valor de energia, mediada pela acção nas reacções enzimáticas, diminuindo a produção de colagénio pelos fibroblastos gengivais^[41]. No que diz respeito à energia dos raios infravermelhos do laser de CO₂, é absorvida por uma fina camada de moléculas de água dos tecidos, transformando-se imediatamente em vapor^[45]. A lesão nos tecidos adjacentes ao plano de incisão é mínimo. As aplicações na mucosa bucal resultam numa ferida com reacção inflamatória mínima, proporcionando uma cicatrização rápida, com pouca contracção dos tecidos e dor pós-operatória mínima, em relação à cirurgia convencional^[46].

Vários estudos comparam a técnica de gengivectomia com bisturi com a técnica através de laser, demonstrando que esta última leva a menos recorrências de AVGIF. É particularmente útil em pacientes anti-coagulados, mas de custo mais elevado e tempo cirúrgico mais demorado^[21,41,42].

Cirurgia de retalho

A técnica de cirurgia de retalho é útil em casos moderados associados com perda óssea e perda de inserção, estando indicada quando estão envolvidos mais de seis dentes nos casos de AVGIF^(40,41,42,47).

Envolve a incisão de bisel interno ao nível da junção amelocementária, sendo rebatido o retalho. O colar de tecido em excesso é removido, e são efectuados os alisamentos radiculares bem como gengivoplastia. Sutura-se de modo a reposicionar o retalho cirúrgico ao nível da junção cimento-esmalte. Os exames para controlo de placa, profundidade de bolsa e índice de hemorragia devem ser realizados às seis semanas, seis meses e um ano, após a cirurgia. Em comparação com a gengivectomia não existem diferenças na recorrência de AVGIM, mas a gengivectomia deixa a superfície gengival mais lisa⁽⁴⁰⁾.

CONCLUSÕES

O AVGIF é uma patologia benigna, que afecta um número significativo de pacientes, com alterações clínicas

inestéticas, elevada sensibilidade, distúrbios fonéticos, mobilidade dentária, disfunções oclusais, maior incidência de cárie e problemas periodontais^(2,20,21).

A prevenção do AVGIF baseia-se na detecção dos pacientes que possuem maior predisposição para o seu desenvolvimento e na instituição prévia de medidas preventivas. É importante adaptar o tratamento a cada doente ao tipo de fármacos associados, ao AVGIF, o que obriga a identificar a terapêutica farmacológica que os doentes estão a fazer. O controlo dos factores locais é imprescindível, e considerando a toma permanente dos fármacos é fundamental a vigilância do estado clínico-biológico e a manutenção de uma higiene oral meticulosa pelos pacientes. A destarização, alisamentos radiculares e polimentos são necessários antes de iniciar a remoção cirúrgica dos tecidos em excesso, que é inevitável quando o paciente apresenta AVGIF exuberante. Sempre que possível deve ser retirado ou substituído o fármaco associado ao AVGIF, em coordenação com o médico assistente, sendo necessários 6 a 12 meses para avaliar o grau de resolução do AVG, após a suspensão ou substituição dos fármacos^(33,37).

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Darby I. Drugs and gingival bleeding. *Aust Prescr* 2006;29:154-155.
- 2 - Doufexi A, Mina M, Ioannidou E. Gingival overgrowth in children: epidemiology, pathogenesis, and complications. A literature review. *J Periodontol* 2005; 76:3-10.
- 3 - Seymour R, Rudralingham M. Oral and dental adverse drug Reactions. *Periodontol* 2000 2008; 46: 9-26.
- 4 - Vescovi P, Meleti M, Manfredi M, Merigo E, Pedrazzi G. Cyclosporin-induced gingival overgrowth: a clinical-epidemiological evaluation of 121 Italian renal transplant recipients. *J Periodontol* 2005; 76:1259-1264.
- 5 - Dongari A. Drug-Associated Gingival Enlargement. *J Periodontol* 2004; 75:1424-1431.
- 6 - Khera P, Zirwas MJ, English JC III. Diffuse gingival enlargement. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:491-499.
- 7 - Nishide N, Nishikawa T, Kanamura N. Extensive bleeding during surgical treatment for gingival overgrowth in a patient on haemodialysis – a case report and review of the literature. *Aust Dent J* 2005; 50: 276-281.
- 8 - Tyrzyk S, et al. Clinical and Bacteriological Evaluation of Periodontium in Patients After Renal Transplantation Receiving Cyclosporine A. *Dent Med Probl* 2006; 43: 492-498.
- 9 - Fay AA, Satheesh K, Gapski R. Felodipine-influenced gingival enlargement in an uncontrolled type 2 diabetic patient. *J Periodontol* 2005; 76: 1217.
- 10 - Guo J, Wang W, Yao L, Yan F. Local Inflammation Exacerbates Cyclosporine A-Induced Gingival Overgrowth in Rats. *Inflammation* 2008; 31: 399-407.
- 11 - Sekiguchi RT, Paixão CG, Saraiva L, Romito GA, Pannuti CM, Lotufo RF. Incidence of tacrolimus- induced gingival overgrowth in the absence of calcium channel blockers: a short-term study. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 545-550.
- 12 - Meisel P, Schwahn C, John U, Kroemer HK, Kocher T. Calcium antagonists and deep gingival pockets in the population-based SHIP study *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 552-559.
- 13 - Jung JY, Jeong YJ, Jeong TS, Chung HJ, Kim WJ. Inhibition of apoptotic signals in overgrowth of human gingival fibroblasts by cyclosporin A treatment. *Arch Oral Biol* 2008; 53: 1042-1049.

- 14 - Namazi S, Haghighi AB, Karimzadeh I. Is oral azithromycin effective for the treatment of phenytoin-induced gingival overgrowth in epileptic patients? *Med Hypotheses* 2007; 69: 1159-1160.
- 15 - Gong YM, Cao LF, Yang Y, Gu ZY. Relationship of putative periodontopathogenic bacteria and drug-induced gingival overgrowth. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2008; 43: 347-351.
- 16 - Ciavarella D, et al. Update on gingival overgrowth by cyclosporine A in renal transplants. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12: 19-25.
- 17 - Nurmenniemi P. Inflammatory cells and mitotic activity of keratinocytes in gingival overgrowth induced by immunosuppressive and nifedipine medication *Acta Universitatis Ouluensis* 2007: 869.
- 18 - Kanno CM, Oliveira JA, Garcia JF, Castro AL, Crivelini MM. Effects of cyclosporin, phenytoin, and nifedipine on the synthesis and degradation of gingival collagen in tufted capuchin monkeys (*Cebus apella*): histochemical and MMP-1 and -2 and collagen I gene expression analyses *J Periodontol.* 2008; 79: 114-122.
- 19 - Lima RB, Benini V, Sens YA. Gingival overgrowth in renal transplant recipients: a study concerning prevalence, severity, periodontal, and predisposing factors. *Transplant Proc* 2008; 40: 1425-1428.
- 20 - de Oliveira Costa F, Diniz Ferreira S, de Miranda Cota LO, da Costa JE, Aguiar MA. Prevalence, severity, and risk variables associated with gingival overgrowth in renal transplant subjects treated under tacrolimus or cyclosporin regimens. *J Periodontol* 2006; 77: 969-975.
- 21 - Grover V, Kapoor A, Marya CM. Amlodipine Induced Gingival Hyperplasia. *J Oral Health Comm Dent* 2007; 1: 19-22.
- 22 - Thomason JM, Seymour RA, Ellis JS. Risk factors for gingival overgrowth in patients medicated with ciclosporin in the absence of calcium channel blockers. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 273-279.
- 23 - Prabhu A, Mehta DS. A morphologic comparison of gingival changes influenced by cyclosporin and tacrolimus in rats: an experimental study. *J Periodontol* 2006; 77: 265-270.
- 24 - Kataota M, et al. Drug-Induced Gingival Overgrowth-a Review. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 1817-1821.
- 25 - Bullon P, Gallardo I, Goteri G, Rubini C, Battino M, Ribas J, Newman HN. Nifedipine and cyclosporin affect fibroblast calcium and gingiva. *J Dent Res* 2007; 86: 357-362.
- 26 - Kantarci A, et al. Epithelial and connective tissue cell CTGF/CCN2 expression in gingival fibrosis. *J Pathol* 2006; 210: 59-66.
- 27 - Kato T, et al. Impaired degradation of matrix collagen in human gingival fibroblasts by the antiepileptic drug phenytoin. *J Periodontol* 2005; 76: 941-950.
- 28 - Cetinkaya BO, Acikgoz G, Ayas B, Aliyev E, Sakallioğlu EE. Increased expression of vascular endothelial growth factor in cyclosporine A-induced gingival overgrowth in rats. *J Periodontol* 2006;77: 54-60.
- 29 - Ogino M, et al. Integrin polymorphism in Drug-induced Gingival Overgrowth. *J Dent Res* 2005; 84: 1183-1186.
- 30 - Dannewitz B, et al. Elevation of collagen type I in fibroblast-keratinocyte cocultures emphasizes the decisive role of fibroblasts in the manifestation of the phenotype of cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *J Periodontal Res* 2009; 44: 62-72.
- 31 - Dannewitz B, et al. Elevated gene expression of MMP-1, MMP-10, and TIMP-1 reveal changes of molecules involved in turnover of extracellular matrix in cyclosporine-induced gingival overgrowth. *Cell Tissue Res* 2006;325: 513-522.
- 32 - Chiu HC, et al. Cyclosporine A inhibits the expression of membrane type-I matrix metalloproteinase in gingiva. *J Periodontal Res* 2009;44: 338-347.
- 33- Almeida A, Seguro Dias G. Hiperplasia Gengival- diagnóstico e tratamento. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilo-Facial* 2004; 45: 35-40.
- 34 - Abdollahi M, Rahimi R, Radfar M. Current Opinion on Drug-induced Oral Reactions: A Comprehensive Review. *J Contemp Dent Pract* 2008; 3: 1-15.
- 35 - Bulut S, Uslu H, Ozdemir BH, Bulut OE. Analysis of proliferative activity in oral gingival epithelium in immunosuppressive medication induced gingival overgrowth. *Head Face Med* 2006; 19: 2-13.
- 36 - Tamamori Y, et al. Establishment of Rat Model of Drug-Induced Gingival Overgrowth Induced by Continuous Administration of Phenytoin. *J Pharmacol Sci* 2005; 98: 290-297.
- 37 - Alaaddinoglu EE, Karabay G, Bulut S, Oduncuoglu FB, Ozdemir H, Bulut OE, Colak T. Apoptosis in cyclosporin A-induced gingival overgrowth: a histological study. *J Periodontol* 2005;76:166-70.
- 38 - Li B, Weibin S, Yong J. The effect of Nifedipine on the expression of type I collagen in gingival fibroblasts. *J Nanjing Medical University* 2008; 22: 92-95.

- 39 - Lin K, et al. Drug-induced Gingival Enlargement – Part II Antiepileptic Drugs: Not Only Phenytoin is Involved. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2007; 13: 83-88.
- 40 - Carranza FA, Hogan EL. Gingival enlargement. In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology 9 th ed. Philadelphia. WBSaunders Company, 2003. p. 279-96
- 41 - Mavrogiannis M, Ellis JS, Thomason JM, Seymour RA. The management of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 434-439.
- 42 - Mavrogiannis M, Ellis JS, Seymour RA, Thomason JM. The efficacy of three different surgical techniques in the management of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 2006;33: 677-682.
- 43 - Condé SA, Aarestrup FM, Vieira BJ, Bastos MG. Roxithromycin reduces cyclosporine-induced gingival hyperplasia in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2008; 40: 1435-1438.
- 44 - Nassar CA, Nassar PO, Andia DC, Guimarães MR, Spolidorio LC. The effects of up to 240 days of tacrolimus therapy on the gingival tissues of rats--a morphological evaluation. *Oral Dis* 2008;14: 67-72.
- 45 - Haytac CM, Ustun Y, Essen E, Ozcelik O. Combined treatment approach of gingivectomy and CO2 laser for cyclosporine-induced gingival overgrowth. *Quintessence Int* 2007; 38: 54-59.
- 46 - Kafas P, Dabarakis, N, Theodoridis M. Performing gengivoplasty without injected anaesthesia: a case report. *Surgery J* 2008; 3: 27-29.
- 47 - Popova A. Surgical Approach to drug induced gingival enlargement in renal transplant patients. Case report. *J IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)* 2007; 2.