

**CENTRO UNIVERSITÁRIO CAMPO REAL**  
**CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**BRUNA CARDOSO DOMINGUES**

**CRESCIMENTO GENGIVAL INDUZIDO POR CICLOSPORINA: RELATO DE  
CASO**

**GUARAPUAVA-PR**

**2023**

**BRUNA CARDOSO DOMINGUES**

**CRESCIMENTO GENGIVAL INDUZIDO POR CICLOSPORINA: RELATO DE  
CASO**

**Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao curso de Medicina  
Veterinária do Centro Universitário Campo  
Real, como parte das exigências para a  
conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina Veterinária.**

**Professora Orientadora: Patrícia Diana  
Schwarz**

**GUARAPUAVA- PR**

**2023**

## FICHA CATALOGRÁFICA

## TERMO DE APROVAÇÃO

Centro Universitário Campo Real

Curso de Medicina Veterinária

Relatório Final de Estágio Supervisionado

Área de estágio: Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais e Odontologia  
Veterinária

### CRESCIMENTO GENGIVAL INDUZIDO POR CICLOSPORINA: RELATO DE CASO

Acadêmico: Bruna Cardoso Domingues

Orientadora: Patrícia Diana Schwarz

Supervisor: Sônia Cavalcanti Fatel Filla e Izabelle Gimenes Lopes

O presente Trabalho de Conclusão de Curso foi apresentado e aprovado com nota \_\_\_\_\_(\_\_,\_\_) para obtenção de grau no Curso de Medicina Veterinária, pela seguinte banca examinadora:

---

Prof.<sup>(a)</sup> Orientador(a): Patrícia Diana Schwarz

---

Prof.(a):

---

Prof.(a):

Novembro de 2023

Guarapuava- PR

*Dedico este trabalho aos meus pais e meu irmão, vocês são minha motivação!*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente, à minha mãe e meu pai que são meu apoio em todos os momentos, meu porto seguro e minha motivação. E ao meu irmão, que traz felicidade para minha vida. Vocês são o motivo de eu estar aqui!

Agradeço aos meus animais, os que estão aqui e os que já se foram, por todo o amor que me proporcionaram. E todos os animais que pude cuidar, mesmo que brevemente.

Agradeço a todo o corpo docente por aceitarem a missão de compartilhar seus conhecimentos, tanto profissionais quanto de vida. Nunca desistam! Agradecimento especial à minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Patrícia, por todos os ensinamentos durante a graduação, durante a monitoria no RealVet e agora na realização deste trabalho.

Agradeço à toda a equipe da Clínica Veterinária Pro Animal e do Hospital Veterinário Espaço Vida, por terem me acolhido e proporcionado tantos ensinamentos. Sou grata, especialmente, à Dr<sup>a</sup> Sônia por ter compartilhado diversos conhecimentos durante o período de estágio, e permitido relatar o caso de sua paciente.

*“O amor conquista todas as coisas.”*

*(Cícero)*

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Clínica Veterinária Pro Animal.	<b>13</b>
<b>Figura 2.</b> Hospital Veterinário Espaço Vida.	<b>14</b>
<b>Figura 3.</b> Gengivite Ulcerativa Necrosante em cão, fêmea, 6 anos.	<b>18</b>
<b>Figura 4.</b> Fratura de mandíbula em cão, fêmea, 2 anos, radiografia extra oral antes do procedimento (A) e um dia antes da retirada do fio intraósseo (B).	<b>18</b>
<b>Figura 5.</b> Fratura dentária recente em cão, fêmea, 9 anos, antes (A) e depois de realizada pulpotomia e restauração (B).	<b>19</b>
<b>Figura 6.</b> Endoscopia em cão Spitz Alemão, com suspeita de corpo estranho.	<b>21</b>
<b>Figura 7.</b> Radiografia ventro dorsal de tórax em cão, suspeita de timoma.	<b>22</b>
<b>Figura 8.</b> Tomografia cervical em cão, SRD, 12 anos, apresentando extrusão discal entre C2-3 e C3-4.	<b>23</b>
<b>Figura 9.</b> Medula descomprimida após procedimento.	<b>23</b>
<b>Figura 10.</b> Representação da estrutura química da ciclosporina.	<b>25</b>
<b>Figura 11.</b> Mecanismo de ação da ciclosporina.	<b>27</b>
<b>Figura 12.</b> Crescimento gengival induzido por ciclosporina em região de incisivos.	<b>36</b>
<b>Figura 13.</b> Delimitação de margem a ser excisada com pinça Crane Kaplan.	<b>38</b>
<b>Figura 14.</b> Pós operatório imediato gengivectomia.	<b>38</b>
<b>Figura 15:</b> Radiografia intra oral de incisivos inferiores.	<b>39</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Procedimentos odontológicos acompanhados em cães e gatos no período de 17 de Julho a 06 de Setembro de 2023.	17
<b>Tabela 2.</b> Atividades acompanhadas durante o período de 11 de setembro a 27 de outubro de 2023, no Hospital Veterinário Espaço Vida.	20
<b>Tabela 3.</b> Procedimentos cirúrgicos acompanhados durante o período de 11 de setembro a 27 de outubro de 2023, no Hospital Veterinário Espaço Vida.	20
<b>Tabela 4.</b> Interações medicamentosas com ciclosporina.	29

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

° - Grau

% - Porcentagem

AINH - Anti-inflamatórios não hormonais

BID - Duas vezes ao dia

Ca<sup>2+</sup> - Íon cálcio

CSA - Ciclosporina A

CYP450 – Citocromo P450

DDIV - Doença do Disco Intervertebral

HG - Hiperplasia gengival

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

IL-2 - Interleucina 2

kg – Quilograma

mm - Milímetros

mg - Miligrama

NF-Atc - Fator nuclear de células T ativado

TGF-β - Fator de transformação do crescimento beta

TID - Três vezes ao dia

TIVA - Anestesia Total Intravenosa

TPLO - Tibial Plateau Leveling Osteotomy

## **RESUMO**

O presente Trabalho de Conclusão de Curso descreve as atividades desenvolvidas durante o período de 17 de julho a 27 de outubro de 2023 na Clínica Veterinária Pro Animal e no Hospital Veterinário Espaço Vida, previsto na disciplina de Estágio Curricular Supervisionado do Centro Universitário Campo Real. Foram desenvolvidas atividade na área de Odontologia e Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos animais sob orientação da professor Patrícia Diana Schwarz e supervisão das médicas veterinárias Sônia Cavalcanti Fatel Filla e Izabelle Gimenes Lopes. As atividades realizadas durante o estágio, descrição dos locais de estágio, a casuística acompanhada, assim como a descrição e revisão do caso clínico relatado, estão descritas neste trabalho. A ciclosporina é um medicamento com utilização ampla em doenças inflamatórias imunomediadas. Dentre os efeitos adversos descritos, o mais significativo na odontologia é o crescimento gengival, este possui etiopatogenia multifatorial e possíveis predisposições variáveis. Os sinais clínicos mais comuns são sangramento gengival, halitose, edema e vermelhidão dos tecidos gengivais, associados ao histórico clínico de administração de ciclosporina. O diagnóstico definitivo é feito através de exame histopatológico. O tratamento na maioria dos casos é cirúrgico, com gengivectomia.

**Palavras-chave:** Crescimento gengival. Ciclosporina. Gengivectomia.

## SUMÁRIO

<b>1 APRESENTAÇÃO DA EMPRESA E PERÍODO DE ESTÁGIO</b>	<b>13</b>
1.1 CLÍNICA VETERINÁRIA PRO ANIMAL	13
1.2 HOSPITAL VETERINÁRIO ESPAÇO VIDA	14
<b>2 ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO</b>	<b>16</b>
2.1 DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES	16
<b>2.1.1 Clínica Veterinária Pro Animal</b>	<b>16</b>
<b>2.1.2 Hospital Veterinário Espaço Vida</b>	<b>16</b>
2.2 CASUÍSTICA	17
<b>2.2.1 Pro animal</b>	<b>17</b>
<b>2.2.2 Espaço Vida</b>	<b>19</b>
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>25</b>
3.1 INTRODUÇÃO	25
3.2 CICLOSPORINA	26
<b>3.2.1 Farmacodinâmica</b>	<b>26</b>
<b>3.2.2 Farmacocinética</b>	<b>27</b>
<b>3.2.3 Efeitos Adversos</b>	<b>29</b>
3.3 CRESCIMENTO GENGIVAL INDUZIDO POR CICLOSPORINA	30
<b>3.3.1 Epidemiologia</b>	<b>30</b>
<b>3.3.2 Etiopatogenia</b>	<b>31</b>
<b>3.3.3 Diagnóstico</b>	<b>33</b>
3.3.3.1 Anamnese, histórico clínico e exame físico	33
3.3.3.2 Histopatológico	34
3.3.3.3 Diagnóstico diferencial	35
<b>3.3.4 Tratamento</b>	<b>35</b>
<b>4 RELATO DE CASO</b>	<b>36</b>
<b>5 DISCUSSÃO</b>	<b>40</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>42</b>
<b>7 REFERÊNCIAS</b>	<b>43</b>

## **CAPÍTULO I – DESCRIÇÃO DO ESTÁGIO**

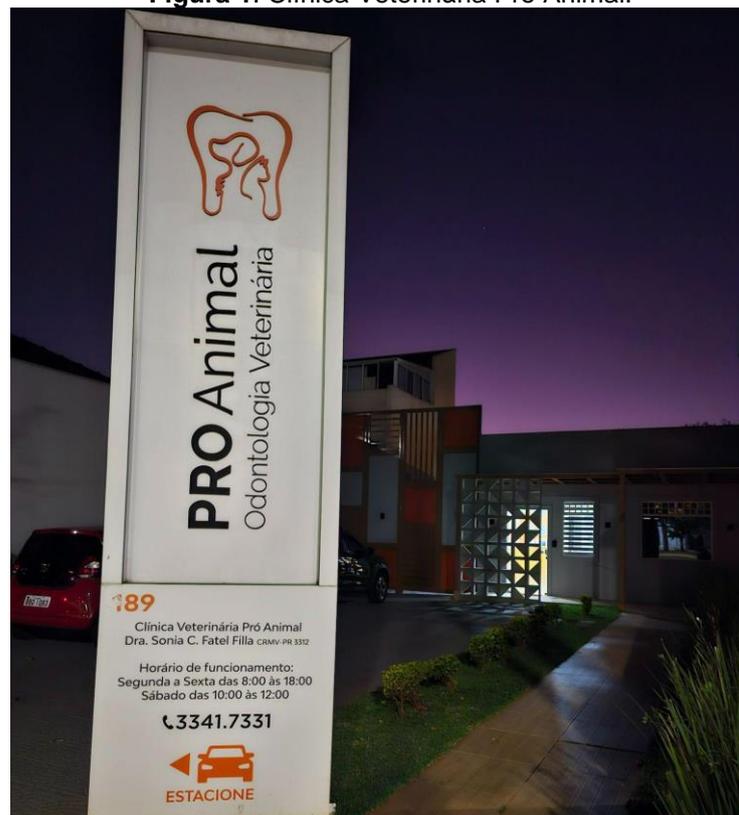
## 1 APRESENTAÇÃO DA EMPRESA E PERÍODO DE ESTÁGIO

### 1.1 CLÍNICA VETERINÁRIA PRO ANIMAL

Parte do estágio Curricular foi realizado na Clínica Veterinária Pro Animal, durante o período de 17 de Julho a 08 de Setembro de 2023, com carga horária semanal de 40 horas, totalizando 232 horas obrigatórias.

A Clínica foi fundada em 1995. Situa-se na Av. Inglaterra, 189, bairro Igapó na cidade de Londrina-PR (Figura 1). Os atendimentos acontecem com agendamento prévio em sua maioria, ocorrendo entre 8h30min e 18h de segunda a sexta-feira e entre 9h e 12h aos sábados. Os procedimentos cirúrgicos se iniciam no período da manhã para que os pacientes sejam monitorados durante a recuperação pós anestésica, recebendo alta no final da tarde.

**Figura 1.** Clínica Veterinária Pro Animal.



Fonte: Autora (2023).

O atendimento é feito para pequenos animais, com foco em tratamentos odontológicos, como: profilaxia, endodontia, exodontia e tratamento periodontal; eventualmente também são realizadas vacinações e consultas médicas.

A responsável pela clínica e supervisora de estágio é a médica veterinária Sônia Cavalcanti Fatel Filla, graduada pela Universidade Estadual de Londrina e

especialista em Clínica e Cirurgia de Animais de Companhia e Odontologia Animal, e conta com três médicos veterinários especialistas em Anestesiologia.

## 1.2 HOSPITAL VETERINÁRIO ESPAÇO VIDA

Durante o período de 11 de setembro a 27 de outubro o estágio curricular foi realizado no Hospital Veterinário Espaço Vida, com carga horária semanal de 40 horas, totalizando 191 horas obrigatórias.

O Hospital está localizado, atualmente, na Rua Ernâni Lacerda de Athayde, 140, bairro Gleba Fazenda Palhano, na cidade de Londrina - PR (Figura 2). Presta atendimentos 24 horas. Conta com quatro consultórios, dois centros cirúrgicos, três internamentos, sala de radiografia, sala de tomografia e sala de exames hematológicos.

**Figura 2.** Hospital Veterinário Espaço Vida.



Fonte: Página Espaço Vida Veterinária no Facebook (2022).<sup>1</sup>

Durante o horário comercial, entre 8h e 18h, o hospital dispõe de dois médicos veterinários especialistas em Clínica Médica de Pequenos Animais, responsáveis por realizar as consultas e caso necessário encaminhar para outras especialidades, além

---

<sup>1</sup> Disponível em: <<https://www.facebook.com/espacovidaveterinaria/>>. Acesso em: 13 out. 2023.

de mais um médico veterinário responsável pelo internamento, e plantonistas nos demais horários.

O Hospital Veterinário Espaço Vida conta com especialistas em Endocrinologia, Nutrição, Cardiologia, Ortopedia, Diagnóstico por Imagem, Dermatologia, Oftalmologia, Oncologia, Neurologia e Anestesiologia, que realizam consultas e procedimentos com agendamento prévio. A médica veterinária Izabelle Gimenes Lopes, graduada pela Cesumar e pós-graduanda em Anestesia e Intensivismo Veterinário, é supervisora de estágio e responsável pela administração do hospital, além de desenvolver diversas atividades, principalmente na rotina do internamento.

## **2 ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO**

### **2.1 DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES**

#### **2.1.1 Clínica Veterinária Pro Animal**

Durante o período de estágio realizado na Clínica Veterinária Pro Animal, foram acompanhadas as atividades na área de Odontologia e Anestesiologia de pequenos animais, sempre com a supervisão dos médicos veterinários.

As atividades incluíam acompanhamento de consultas, com a possibilidade de realizar exame físico, contenção do paciente e coleta de material biológico (sangue) para exames laboratoriais. Acompanhar os anestesiologistas, desde a avaliação pré anestésica até a recuperação pós anestésica, auxiliando principalmente na contenção do paciente.

O estagiário podia acompanhar os procedimentos cirúrgicos, podendo realizar a tartarectomia com ultrassom e curetas odontológicas, assim como a profilaxia com escovação e polimento com pasta profilática. Realizando também a preparação da sala de cirurgia e monitoramento do paciente no pós-cirúrgico.

#### **2.1.2 Hospital Veterinário Espaço Vida**

No Hospital Veterinário Espaço Vida foram acompanhadas atividades na área de Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais, Endocrinologia, Neurologia, Oncologia, Ortopedia, Diagnóstico por Imagem, Anestesiologia e Cardiologia.

As atividades do estagiário envolviam cuidados com pacientes internados, realizando a alimentação, limpeza e administração de fármacos, além de aferição de parâmetros vitais (frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial e temperatura); acompanhamento de consultas de diversas áreas e procedimentos de quimioterapia, auxiliando na contenção do paciente. Assim como acompanhamento de procedimentos cirúrgicos, realizando contenção para administração de fármacos pré anestésicos e organização da sala cirúrgica.

O estagiário acompanhou também a realização de exames como Ultrassonografia, Ecocardiograma, Eletrocardiograma e Radiografia, auxiliando na contenção e posicionamento do paciente. Podendo também realizar a coleta de

material biológico (sangue) e acompanhar cistocentese guiadas por ultrassonografia, assim como acompanhar a realização de exames hematológicos. Foi possível acompanhar exame de endoscopia, podendo realizar a remoção de conteúdo gástrico com auxílio de pinça endoscópica.

## 2.2 CASUÍSTICA

### 2.2.1 Pro animal

Durante o período de 07 de julho a 06 de Setembro de 2023 na Clínica Veterinária Pro Animal foram acompanhados 50 consultas, 39 retornos, 54 procedimentos odontológicos (Tabela 1), 46 profilaxias e 5 imunizações, distribuídos entre 67 cães e 32 gatos.

**Tabela 1.** Procedimentos odontológicos acompanhados em cães e gatos no período de 17 de Julho a 06 de Setembro de 2023.

Procedimento	Nº Felinos	Nº Caninos	Nº Total
Coleta material biópsia	2	2	4
Contenção de incisivos	-	1	1
Endodontia	1	2	3
Excisão de nódulo	-	1	1
Exodontia	11	18	29
Exodontia de raiz residual	2	-	2
Exodontia dente decíduo	-	2	2
Exodontia total	3	-	3
Gengivectomia	-	1	1
Operculectomia	-	1	1
Osteossíntese de mandíbula	-	1	1
Profilaxia	16	30	46
Pulpotomia	-	1	1
Restauração	1	3	4
Sonda esofágica/esofagostomia	1	-	1

Fonte: Autora (2023).

Os principais procedimentos odontológicos acompanhados foram exodontias, necessárias em grande maioria por doenças periodontais, e profilaxias que foram

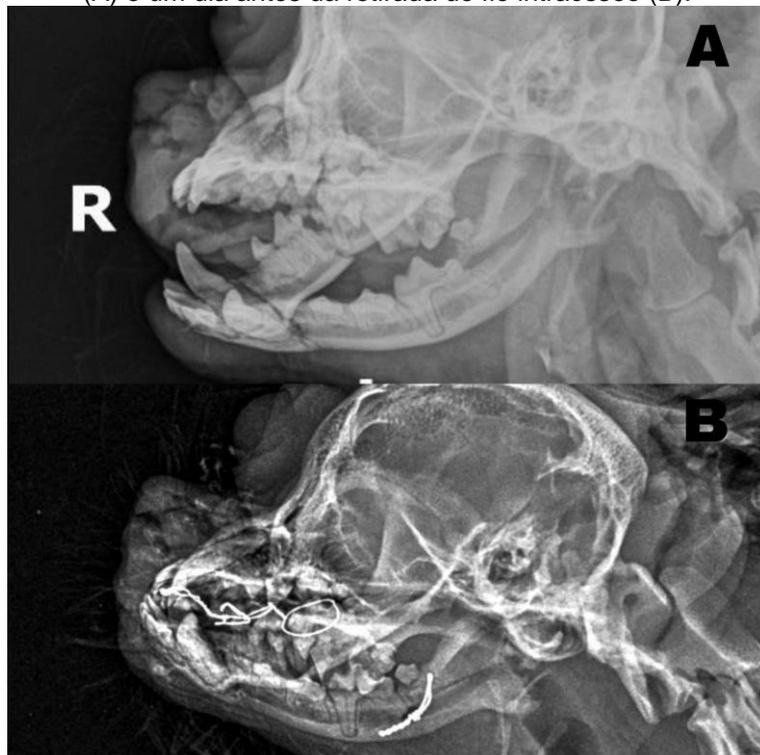
realizadas em quase todos os pacientes cirúrgicos. Dentre os casos que chamaram atenção, houve um caso de gengivite ulcerativa necrosante em cão (Figura 3), osteossíntese de mandíbula de cão com fratura por atropelamento (Figura 4) e pulpotomia de dente com fratura recente (Figura 5).

**Figura 3.** Gengivite Ulcerativa Necrosante em cão, fêmea, 6 anos.



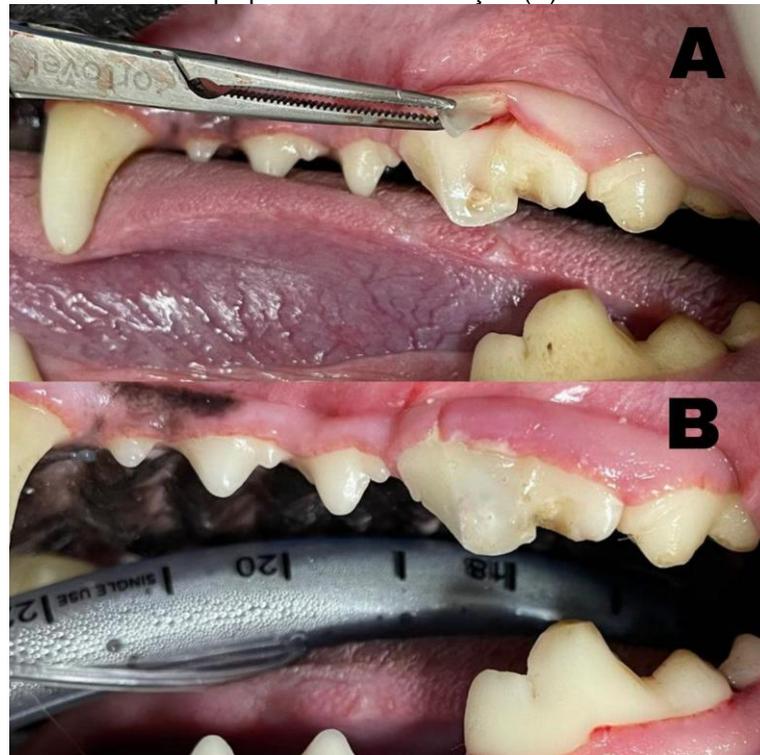
Fonte: Imagem concedida por Sônia Cavalcanti Fatel Filla (2023).

**Figura 4.** Fratura de mandíbula em cão, fêmea, 2 anos, radiografia extra oral antes do procedimento (A) e um dia antes da retirada do fio intraósseo (B).



Fonte: Imagem concedida por Sônia Cavalcanti Fatel Filla(2023).

**Figura 5.** Fratura dentária recente em cão, fêmea, 9 anos, antes (A) e depois de realizada pulpotomia e restauração (B).



Fonte: Imagem concedida por Sônia Cavalcanti Fatel Filla (2023).

Nos procedimentos odontológicos eram realizadas diversas radiografias intra orais para localização de fraturas ósseas e dentais, lesões de reabsorção, localização de raízes residuais, tratamentos endodônticos, dentre outras. As radiografias são realizadas em todos os pacientes que vão para cirurgia, e acontecem diversas vezes durante o procedimento.

No acompanhamento das consultas, com a anamnese eram instituídas suspeitas diagnósticas que posteriormente eram confirmadas durante a inspeção oral e radiografia intra oral com o paciente anestesiado. Os principais diagnósticos foram doença periodontal e fratura dentária.

### 2.2.2 Espaço Vida

Entre o período de 11 de setembro a 27 de outubro de 2023, foram acompanhadas 15 consultas, 37 pacientes internados, 22 ultrassonografias e 18 radiografias (Tabela 2) e 13 procedimentos cirúrgicos (Tabela 3), distribuídos entre 56 cães e 14 gatos. Durante as consultas era realizada anamnese e exame físico do

paciente, levantando suspeitas diagnósticas, que eram confirmadas posteriormente com exames complementares. O diagnóstico mais recorrente foi gastroenterite.

**Tabela 2:** Atividades acompanhadas durante o período de 11 de setembro a 27 de outubro de 2023, no Hospital Veterinário Espaço Vida.

<b>Atividades</b>	<b>Nº Felinos</b>	<b>Nº Caninos</b>	<b>Nº Total</b>
Aplicação de glicosímetro	-	1	1
Cistocentese	1	7	8
Consulta	-	15	15
Ecocardiograma	-	4	4
Eletrocardiograma	-	5	5
Endoscopia	-	1	1
Enema	1	1	2
Internamento	5	32	37
Quimioterapia	-	2	2
Radiografia	-	18	18
Reconsulta	-	7	7
Ultrassonografia	6	16	22
Vacinação	-	7	7

Fonte: Autora (2023).

**Tabela 3:** Procedimentos cirúrgicos acompanhados durante o período de 11 de setembro a 27 de outubro de 2023, no Hospital Veterinário Espaço Vida.

<b>Procedimento</b>	<b>Nº Felinos</b>	<b>Nº Caninos</b>	<b>Nº Total</b>
Caudectomia	1	-	1
Descompressão medular	-	1	1
Excisão de tumor	-	2	2
Orquiectomia	1	1	2
Ovariosalpingohisterectomia	1	1	2
Sonda esofágica/esofagostomia	1	-	1
Tartarectomia	-	1	1
TPLO	-	3	3

Fonte: Autora (2023).

Os exames de imagem foram realizados, principalmente, para detecção de metástase, avaliação cardíaca, observação de presença de infiltrado pulmonar,

avaliação renal e detecção de corpos estranhos. Dentre os casos que chamaram atenção, houve uma suspeita de corpo estranho durante a realização de ultrassonografia, indicada por conta de episódios de êmese, em que foi detectado material hiperecogênico em estômago, sendo encaminhado para endoscopia no mesmo dia, durante a realização do exame foi identificada a presença de material arenoso e pedaços maiores com aparência de alimentos não digeridos (Figura 6), que foram retirados com pinça endoscópica e lavagem gástrica.

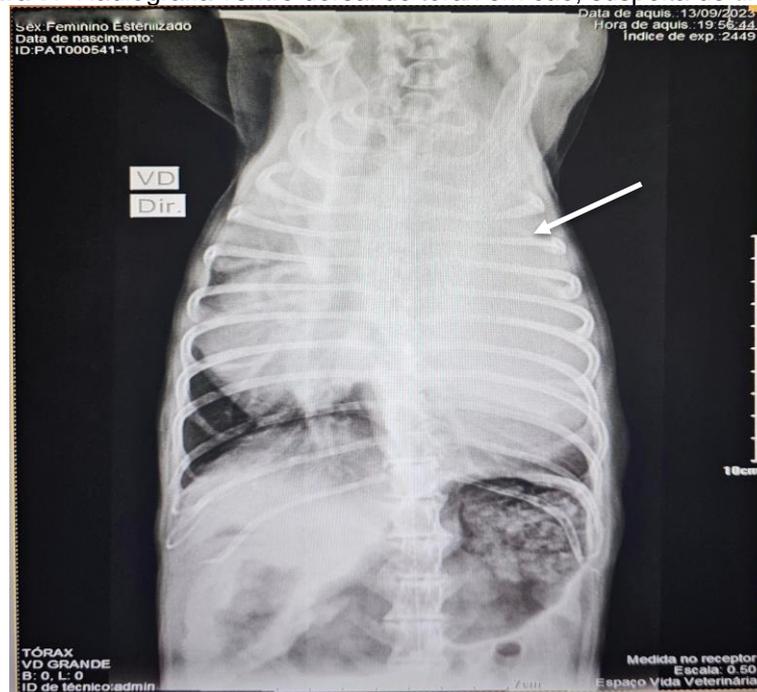
**Figura 6.** Endoscopia em cão Spitz Alemão, com confirmação de corpo estranho.



Fonte: Cedida por Hospital Veterinário Espaço Vida (2023).

Outro caso de destaque foi de um cão em que houve um achado radiológico, este apresentou dificuldade respiratória durante a realização de ultrassonografia, que não havia sido relatada pelo tutor, sendo encaminhado para realização de radiografia de tórax, onde foi detectada a presença de um cisto em caixa torácica (Figura 7), com suspeita de timoma. Posteriormente foi realizada a excisão cirúrgica e biópsia, confirmando a suspeita diagnóstica. O paciente veio a óbito um dia após o procedimento cirúrgico, devido a complicações pós operatórias.

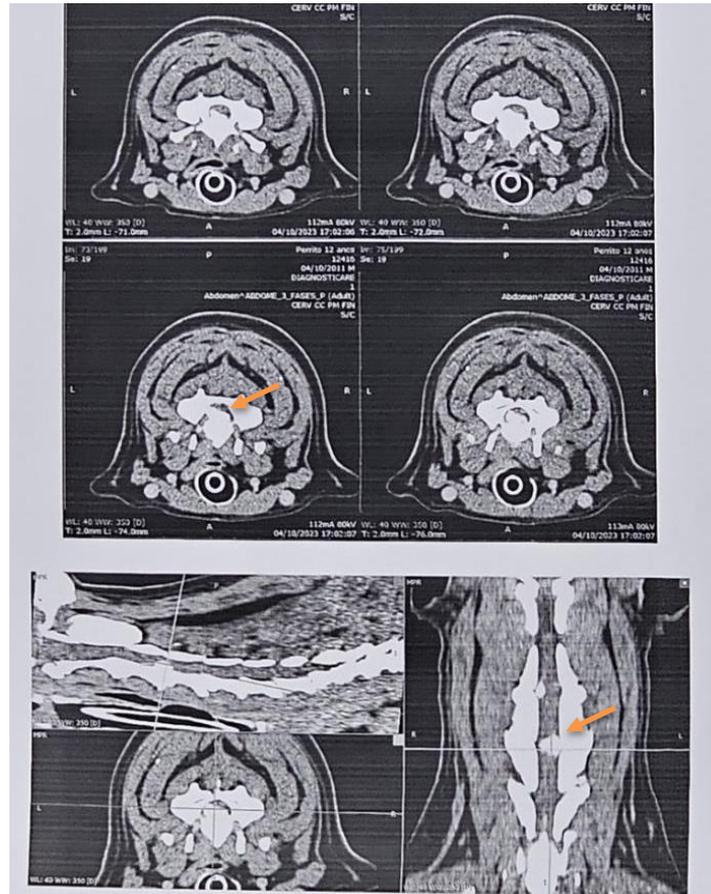
Figura 7. Radiografia ventro dorsal de tórax em cão, suspeita de timoma.



Fonte: Cedida por Hospital Veterinário Espaço Vida (2023).

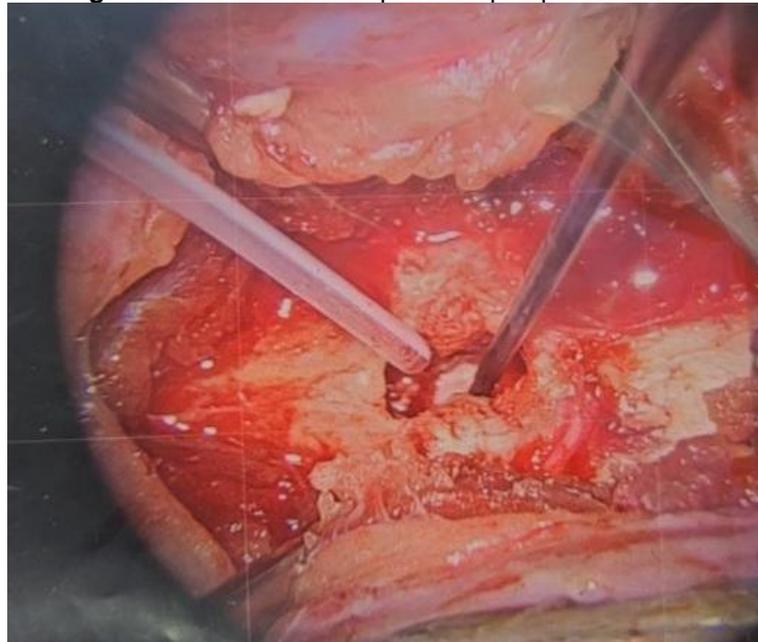
Os procedimentos cirúrgicos foram realizados, principalmente, por especialistas em Oncologia, Ortopedia e Neurologia. Houve cirurgias de excisão de tumores, rompimento de ligamento, orquiectomia e ovariossalpingohisterectomia. Um procedimento cirúrgico de destaque foi a descompressão de canal vertebral em região cervical de cão, devido a Doença do Disco Intervertebral (DDIV), em que houve extrusão do material do disco intervertebral para o canal vertebral (Figura 8 e 9), ocasionando compressão medular.

**Figura 8.** Tomografia cervical em cão, SRD, 12 anos, apresentando extrusão discal entre C2-3 e C3-4.



Fonte: Autora (2023).

**Figura 9.** Medula descomprimida após procedimento.



Fonte: Autora (2023).

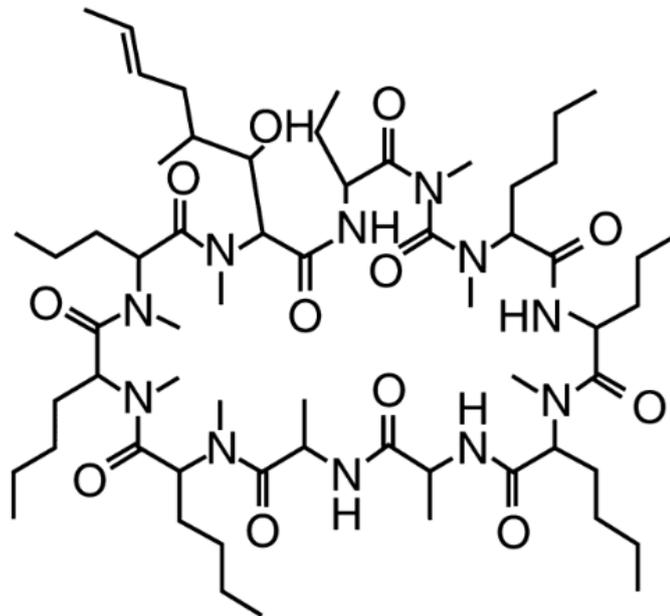
**CAPÍTULO II – DESCRIÇÃO TEÓRICA**  
**CRESCIMENTO GENGIVAL INDUZIDO POR CICLOSPORINA: RELATO DE**  
**CASO**

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 INTRODUÇÃO

A ciclosporina, molécula derivada da fermentação dos fungos *Trichoderma polysporum* e *Cylindrocarpon lucidum*, teve seu efeito imunossupressor descoberto por Sandoz Laboratory em 1972, na Suíça (ARCHER *et al.*, 2014; LAGES, 2001). É uma molécula grande (Figura 10) com caráter lipofílico, apresentando a necessidade de ser solubilizada antes de sua absorção no intestino. Inicialmente, o medicamento foi formulado como óleo vegetal, porém esta apresentação manifesta muitas alterações nas concentrações séricas do fármaco, devido à influência de fatores como dieta, motilidade gastrointestinal e fluxo de bile (ARCHER *et al.*, 2014; SANTAMARIA; CESTARI; SOIREFMANN, 2012). Em 1996, uma formulação ultramicronizada foi aprovada, criando uma emulsão ao entrar em contato com fluidos aquosos, o que resulta em uma absorção mais consistente em relação à formulação em óleo vegetal (ARCHER *et al.*, 2014).

**Figura 10.** Representação da estrutura química da ciclosporina.



Fonte: ARCHER *et al.*, (2014).

Em 1978, iniciou-se a utilização da ciclosporina para prevenção da rejeição em transplantados renais. Desde então, o fármaco vem sendo amplamente empregado na prevenção da rejeição de transplantes diversos (RAMALHO *et al.*, 2003). Na veterinária, sua utilização se expandiu para o tratamento de doenças imunomediadas

e inflamatórias, além dos transplantes. A sua utilização é indicada para tratamento de dermatite atópica em caninos e dermatite alérgica em felinos (ETTINGER; FELDMAN; CÔTÉ, 2022), assim como fístula perianal, adenite sebácea, pênfigo foliáceo, doença inflamatória intestinal, miastenia gravis e meningoencefalite de origem desconhecida (ARCHER *et al.*, 2014).

Três principais grupos de fármacos são caracterizados por causar aumento gengival como efeito colateral, os bloqueadores de canais de cálcio, os anticonvulsivantes e os imunossupressores, sendo os fármacos em destaque desses grupos, respectivamente, a Nifedipina, a Fenitoína e a Ciclosporina (SOARES; SOARES, 2017).

Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo revisar a bibliografia acerca do crescimento gengival induzido por ciclosporina, expondo sua farmacodinâmica, farmacocinética, efeitos adversos, etiopatogenia, sinais clínicos, diagnóstico, tratamento e relatar o caso de um paciente atendido da Clínica Veterinária Pro Animal.

## 3.2 CICLOSPORINA

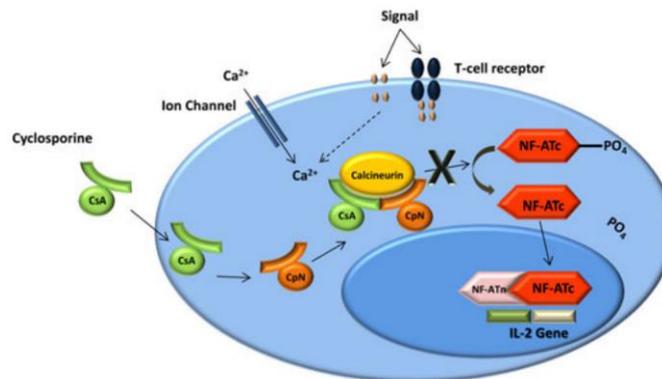
### 3.2.1 Farmacodinâmica

A ciclosporina apresenta baixa aptidão antimicrobiana, porém, exerce imunossupressão seletiva através da inibição da proliferação de linfócitos. Estudos demonstram que seu efeito ocorre, principalmente, em linfócitos T, tendo efeito maior sob linfócitos T auxiliares. Devido a sua baixa ação em linfócitos B, o paciente demonstra imunossupressão parcial, preservando a imunidade humoral, além de, na maioria dos casos, não deprimir a hematopoese e funções de células fagocitárias (LAGES, 2001).

O seu mecanismo de ação é baseado na inibição da calcineurina fosfatase, enzima intracelular que age na expressão de proteínas nucleares, como o fator nuclear de células T ativado (NF- $\kappa$ B) que atuam na transcrição e secreção de citocinas inflamatórias que ativam linfócitos (Figura 11) (SANTAMARIA; CESTARI; SOIREFMANN, 2012). A inibição da calcineurina ocorre através da associação da ciclosporina com a ciclofilina, principalmente ciclofilina A que está mais presente em linfócitos T. O complexo formado pela ciclosporina e a ciclofilina apresenta alta

afinidade pela calcineurina, ocasionando sua inativação e, conseqüentemente, a inibição dos linfócitos T (ARCHER *et al.*, 2014).

**Figura 11.** Mecanismo de ação da ciclosporina.



Fonte:ARCHER *et al.*,( 2014).

A interleucina 2 (IL-2) é produzida por diversas células, como as células-T auxiliares, e está envolvida na ativação e proliferação de linfócitos T, além da diferenciação de células CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>. A ciclosporina suprime a IL-2 em concentrações iguais ou maiores a 450 ng/mL. Células efetoras do sistema imunológico, como linfócitos B, eosinófilos, macrófagos, mastócitos e queratinócitos, assim como a geração de citocinas, são estimuladas de forma positiva pela ativação de células-T, a supressão da ativação acaba por influenciar, portanto, todos estes outros fatores (LITTLE, 2017).

### 3.2.2 Farmacocinética

Quando administrada oralmente, a absorção da ciclosporina ocorre no intestino delgado. Em cães, a absorção da ciclosporina ultramicronizada pode ser afetada quando administrada junto a alimento, fica recomendada, portanto, a administração do fármaco 2 horas antes ou depois da alimentação (ARCHER *et al.*, 2014). As variações na absorção da ciclosporina ultramicronizada na administração com alimento não foi observada em gatos. A formulação em óleo vegetal não é recomendada tanto para cães quanto para gatos, visto que, foi observada grande variabilidade na absorção interindividual e intraindividual (ETTINGER; FELDMAN; CÔTÉ, 2022).

Após sua rápida absorção no intestino delgado através de difusão passiva, a ciclosporina atinge seu pico de concentração plasmática entre 1 e 4 horas,

apresentando meia-vida de cerca de 8 horas, podendo ter grande variação em gatos, chegando até 40 horas. A metabolização da ciclosporina ocorre principalmente por enzimas hepáticas, sendo posteriormente excretada na bile (LITTLE, 2017), 90% é excretado na bile e 10% pelos rins (LAGES, 2001). De acordo com Archer *et al.*, (2014), a metabolização do fármaco no fígado de cães, ocorre em 30 minutos com 70 a 100% sendo metabolizado, além de ocorrer metabolização no intestino delgado e rins.

A biodisponibilidade da ciclosporina administrada de forma oral é um pouco maior em cães, cerca de 35%, em relação aos gatos, que possuem variabilidade entre 25 e 35%. Devido às variações na absorção e biodisponibilidade da administração oral da ciclosporina, estudos tentaram determinar a viabilidade da administração transdérmica, porém as concentrações séricas demonstraram-se muito baixas, 58 ng/mL, em relação a administração oral, entre 320 e 716 ng/mL, essa baixa concentração ocorre devido às características lipofílicas e de alto peso molecular da ciclosporina, fazendo com que esta fique retida no estrato córneo (LITTLE, 2017).

Para monitoramento das concentrações séricas do fármaco deve-se ser utilizado o sangue total do paciente, visto que, a ciclosporina apresenta afinidade por eritrócitos e proteínas plasmáticas, com cerca de 50% do fármaco nas hemácias (ARCHER *et al.*, 2014). Segundo LAGES (2001), a deposição da ciclosporina ocorre em diversos órgãos, como pulmão, fígado, baço, linfonodos e tecido adiposo, levando a uma redistribuição lenta da droga para o sangue.

A utilização de medicamentos juntamente com a ciclosporina, com o objetivo de aumentar a concentração sérica do fármaco, é possível (Tabela 4). Em cães, o cetoconazol é o medicamento mais utilizado, diminuindo de maneira significativa as doses diárias de ciclosporina necessárias (LITTLE, 2017). O cetoconazol diminuiu as doses de ciclosporina necessárias para cães, em 75%, e o fluconazol entre 30 e 50%. A cimetidina diminui a eliminação e aumenta a meia-vida, em coelhos. Em cães, a biodisponibilidade da ciclosporina aumenta com altas doses de toranja em pó, provavelmente, devido a sua influência em enzimas microssomais intestinais (ARCHER *et al.*, 2014). Alterações nos níveis séricos da ciclosporina quando utilizada com outros medicamentos, podem estar relacionadas com a metabolização e transporte do fármaco pelas enzimas CYP450 e glicoproteína P. O cetoconazol é um

exemplo de fármaco que age inibindo a CYP450 e a glicoproteína P, desta forma aumentando os níveis séricos da ciclosporina (LITTLE, 2017).

**Tabela 4.** Interações medicamentosas com ciclosporina.

<b>Tabela I: Medicamentos que interferem com a ciclosporina<sup>54</sup></b>	
<b>Medicações que aumentam os níveis de ciclosporina</b>	Retinoides: bexaroteno
Antifúngicos: cetoconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol	Outros: ticlopidina, bosentan
Diuréticos: furosemida, tiazídicos, inibidores da anidrase carbônica	<b>Medicações que podem aumentar o risco de toxicidade renal</b>
Antagonistas do canal de cálcio: diltiazem, nicardipina, verapamil	AINH: diclofenaco, naproxen, sulindac, indometacina
Corticoides: altas doses de metilprednisolona	Antifúngicos: cetoconazol, anfotericina B
Antieméticos: metoclopramida	Antibióticos: ciprofloxacina, vancomicina, gentamicina, tobramicina, trimetoprim
Antibióticos: macrolídeos, fluorquinolonas	Agentes alquilantes: melfalan
Antiarrítmicos: amiodarona	Outros: antagonistas do receptor H2 da histamina, tacrolimus
Antimaláricos: cloroquina e hidroxicloroquina	<b>Medicações cujo nível aumenta quando tomadas concomitantemente com ciclosporina</b>
Medicamentos anti-HIV: ritonavir, indinavir, asquonavir, nelfinavir	Bloqueadores do canal de cálcio: diltiazem, nicardipina, verapamil
Antidepressivos: fluoxetina, sertralina	Medicações para disfunção erétil: sildenafil, tadalafil, vardenafil
<b>Medicações que diminuem os níveis séricos de ciclosporina</b>	Estatinas: atorvastatina, lovastatina, sinvastatina
Antibióticos: nafcilina, rifabutin, rifampicina, rifapentina,	Benzodiazepínicos: midazolam, triazolam
Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, ácido valpróico	Outros: prednisolona, digoxina, colchicina, diclofenaco, bosentan
Análogos da somatostatina: octreotídeo	

Fonte: SANTAMARIA; CESTARI; SOIREFMANN, (2012).

### 3.2.3 Efeitos Adversos

Os efeitos adversos mais comuns são gastrointestinais, acontecendo com mais frequência em dosagens mais altas. Em doses utilizadas para tratamento de atopia (5 mg/kg/dia), cães apresentaram vômito, diarreia, otite externa persistente, infecções do trato urinário, anorexia, letargia, hiperplasia gengival e linfadenopatia, sendo o vômito o mais comum, 31%, e a linfadenopatia o menos comum, 2%. Alguns efeitos adversos dermatológicos podem acontecer, mais raramente, como papilomatose cutânea, hiperqueratose de coxins, hiperplasia gengival e dermatite linfoplasmocitária (ARCHER *et al.*, 2014).

A utilização de medicamentos, concomitantes a ciclosporina, deve ser realizada com cautela devido à possibilidade de efeitos nefrotóxicos. O cetoconazol aparentemente age inibindo a excreção renal da ciclosporina, podendo potencializar seus efeitos nefrotóxicos, assim como a gentamicina. As funções hepáticas também devem ser monitoradas, visto que, foi observado o aumento de bilirrubina e enzimas

hepáticas em ratos expostos a altas doses de ciclosporina. Em humanos, também foram observadas alterações hepáticas (RYFFEL *et al.*, 1983).

Segundo RYFFEL *et al.* (1983), altas doses de ciclosporina podem causar efeitos inflamatórios, principalmente, na pele e gengiva. Em cães, após tratamentos longos, foi observado o desenvolvimento de gengivite hipertrófica e periodontite com infiltração linfoplasmocitária, além do agravamento de quadros de periodontite. Já em ratos, foi observado gengivite atrófica. Outros efeitos descritos por RYFFEL *et al.*, (1983), são papilomatose generalizada em cães, e letalidade embrionária em ratos e coelhos. No tratamento com 30 mg/kg/dia em cães foi observado o desenvolvimento de hiperplasia papilomatosa cutânea (MORISAKI *et al.*, 1997)

Algumas alterações nos alvéolos dentários foram observados em ratos tratados com ciclosporina, como aumento de áreas de reabsorção. Além da possibilidade da relação entre o aumento gengival e a migração dentária (FU *et al.*, 1997).

A ciclosporina pode ser utilizada, em pomada ou emulsão, no tratamento de cães com ceratoconjuntivite seca imunomediada, podendo ocorrer efeitos adversos como irritação periocular e ocular, aumento da suscetibilidade a infecções e da propensão a ceratites ulcerativas (SANTANA; ALMEIDA, 2021).

Em gatos foram observados efeitos como mudanças comportamentais, letargia, sialorréia, secreção ocular, espirros e hiperplasia gengival (ETTINGER; FELDMAN; CÔTÉ, 2022). Em estudos com gatos, 35,1% dos pacientes apresentaram efeitos gastrointestinais com a utilização da ciclosporina. O fármaco pode estar relacionado com aumento de incidência de neoplasias, portanto, é indicado evitar a utilização em gatos com histórico de neoplasias (LITTLE, 2017).

RAMALHO *et al.* (2003, p.210), cita como efeitos adversos:

[...] nefrotoxicidade, hepatotoxicidade [*sic*], hipertensão, neurotoxicidade, aumento da predisposição a infecções bacterianas, fúngicas e virais, e alterações metabólicas (hiperglicemia, hipercolesterolemia). Em termos odontológicos, o efeito colateral mais notável da CSA é o desenvolvimento de hiperplasia gengival (HG).

### 3.3 CRESCIMENTO GENGIVAL INDUZIDO POR CICLOSPORINA

#### 3.3.1 Epidemiologia

O crescimento gengival pode acontecer por diversas causas, como alterações hormonais, inflamações crônicas e a utilização de alguns fármacos. Em 1939, houve

a primeira descrição de indução de crescimento gengival por fármacos anticonvulsivantes (SOARES; SOARES, 2017). Os primeiros casos de crescimento gengival induzido por ciclosporina foram relatados, em humanos receptores de transplantes, em 1983. Apresentando uma prevalência altamente variável de 13 a 85% (RAMALHO *et al.*, 2003).

Em estudos desenvolvidos com cães e gatos, houve crescimento gengival em 100% dos animais, com doses de 15 a 45 mg/kg/dia para cães, e 45 a 95 mg/kg/dia para gatos. Após interromper a administração da ciclosporina o quadro foi revertido espontaneamente. Na observação dos efeitos da ciclosporina em ratos, houve crescimento gengival mais acentuado em animais mais jovens, com 15 dias de vida, em relação aos grupos de maior idade, 30, 45 e 60 dias (LAGES, 2001).

A gravidade do crescimento gengival medicamentoso, aparentemente, está relacionado à suscetibilidade do paciente e a higiene oral, porém em casos de indução por ciclosporina, a higienização rigorosa não se apresenta tão responsiva, levando apenas a uma melhoria do quadro com a eliminação da inflamação gengival (NEVILLE; DAMM; ALLEN, 2016).

O mecanismo do crescimento gengival pode estar relacionado a hormônios e fatores de crescimento, sendo relacionado a sexo e idade em estudos. Sugere-se que a progesterona possa suprimir o crescimento gengival, a partir da observação do agravamento do crescimento em ratos submetidos à ovariectomia, o que ocasiona queda nos níveis de progesterona no organismo. Já experimento com ratos Fischer de diferentes idades, não houve crescimento gengival considerável em ratos com mais de 60 dias de idade, isto poderia indicar a correlação entre a idade e o crescimento gengival e sua severidade. Devido a maior taxa de renovação óssea em ratos jovens, foi relatado aumento na remodelação óssea com uso de ciclosporina (NISHIKAWA *et al.*, 1996).

### **3.3.2 Etiopatogenia**

A compreensão dos mecanismos causadores do crescimento gengival induzido por ciclosporina pode ser complexo, devido ao seu caráter multifatorial. Sugere-se que a patogênese pode envolver fatores hereditários, celulares e ambientais, tornando seu mecanismo complexo (MORISAKI *et al.*, 1997).

Pode haver relação de diversos fatores com o surgimento e severidade do crescimento induzido por medicamentos, como níveis séricos da droga, inflamações locais e sexo (NISHIKAWA *et al.*, 1996).

A prevalência do efeito de crescimento gengival pode estar relacionado às doses e concentrações séricas do fármaco, com estudos demonstrando relação com a concentração na saliva, assim como a influência da placa bacteriana (SOARES; SOARES, 2017). Na presença de lipossacarídeo bacteriano a proliferação celular pode ser estimulada pela ciclosporina (FU; NIEH, 1997).

Durante experimentos foram observadas variações no comportamento metabólico e de sintetização de fibroblastos sob influência da ciclosporina, existindo a hipótese da contribuição destas variações no crescimento gengival. Também foi observada a diminuição da atividade da collagenase (FU *et al.*, 1997). Sugere-se que o mecanismo de ação de drogas causadoras de crescimento gengival, seja a inibição do influxo de cálcio nas membranas plasmáticas, levando a diminuição da atividade da collagenase (LOUREIRO *et al.*, 2004).

Foi observado que efeitos no crescimento gengival causados por ciclosporina, fenitoína e nifedipina foram semelhantes, e quando a ciclosporina e a nifedipina são administradas em conjunto a prevalência de crescimento gengival é maior. Um mecanismo que pode estar relacionado ao crescimento gengival causado por estes medicamentos é o antagonismo ao  $Ca^{2+}$ . A apoptose aparentemente está relacionada ao controle de crescimentos excessivos de tecidos, e essa depende do aumento de níveis de cálcio. A prevenção da apoptose de células-T causada por infecções por HIV foi observada através do bloqueio de uma enzima dependente de  $Ca^{2+}$ , com a utilização da ciclosporina (NISHIKAWA *et al.*, 1996).

Segundo Little (2017), além de afetar fatores de transcrição que influenciam em cascatas imunológicas e inflamatórias, a ciclosporina indiretamente intensifica a produção de matriz celular e reduz a degradação da mesma, através do aumento do fator de crescimento transformante-beta. O TGF- $\beta$  é um regulador da formação da matriz extracelular, aumentando a produção de colágeno pelos fibroblastos, as células do ligamento periodontal e os inibidores da collagenase, sugere-se que a ciclosporina estimula a produção deste fator de crescimento (FU; NIEH, 1997).

O declínio da síntese de glicosaminoglicanos, assim como outros processos metabólicos, ocorrem com a idade, portanto a influência de medicamentos envolvidos

no crescimento gengival pode agir mais sob estes processos em animais mais novos. Assim como, amostras de tecido gengival humano, apresentaram diminuição na síntese de glicosaminoglicano devido a progesterona, *in vitro*, demonstrando que este pode estar relacionado com o crescimento gengival (NISHIKAWA *et al.*, 1996).

### **3.3.3 Diagnóstico**

#### **3.3.3.1 Anamnese, histórico clínico e exame físico**

Diversos estudos, em modelo animal, demonstraram crescimento gengival com 15 e 21 dias, com maior crescimento a partir de 40 dias. Em estudos com cães houve crescimento em 41,67% dos cães utilizando ciclosporina há três semanas, com agravamento na sexta semana (LAGES, 2001).

Com cerca de 3 meses de tratamento, em humanos, inicia-se o processo de crescimento gengival, formando pseudobolsas periodontais, impacção e até mesmo desvio dos dentes, podendo levar a má oclusão (SOARES; SOARES, 2017). Devido a formação de pseudobolsas pelo crescimento gengival, intensifica-se o acúmulo de placa bacteriana, podendo resultar em halitose (VILLELA; ISHIDA-VARELA; LEON-ROMAN, 2015).

Devido às alterações inflamatórias a gengiva apresenta hiperemia e pode sangrar facilmente com a sondagem. O crescimento pode ocasionar locais com maior acúmulo de sujidades e bactérias, conseqüentemente aumentando a probabilidade de periodontites (RAMALHO *et al.*, 2003).

Os aspectos do tecido são diferentes na presença ou ausência de inflamação. Quando há inflamação, o aspecto é avermelhado, edemaciado e friável, podendo apresentar ulcerações e sangramento, semelhança com granulomas piogênicos podem ser observados quando há inflamação intensa. Quando a inflamação está controlada, o tecido apresenta-se normocorado e com consistência firme (NEVILLE; DAMM; ALLEN, 2016).

O crescimento pode estar presente em diversos locais do tecido gengival ou focalizado. Em casos de periodontite concomitante pode apresentar inflamação do tecido e conseqüentemente pode haver sangramento. Na palpação, o tecido costuma ser firme, com mobilidade em casos de crescimento excessivo (VILLELA; ISHIDA-VARELA; LEON-ROMAN, 2015).

Na administração de Ciclosporina, Nifedipina e Fenitoína em ratos, foi observado crescimento mais acentuado na gengiva bucal e na mandíbula, em relação a gengiva lingual e a maxila (NISHIKAWA *et al.*, 1996).

### 3.3.3.2 Histopatológico

Anteriormente denominado de hiperplasia gengival, o processo de crescimento gengival está mais relacionado a um aumento no colágeno da matriz celular extracelular maior do que nos fibroblastos, devido a essa característica histológica o termo mais adequado seria crescimento gengival e não hiperplasia (SOARES; SOARES, 2017).

É indispensável realização de exame histopatológico para diagnóstico diferencial de massas orais benignas ou malignas (VILLELA; ISHIDA-VARELA; LEON-ROMAN, 2015). A gengiva com crescimento anormal apresenta alongamento de cristas epiteliais com extensão para o estroma, com maior proporção de tecido conjuntivo fibroso com preservação da densidade de fibroblastos (NEVILLE; DAMM; ALLEN, 2016). Alterações na vascularização, aumento de células inflamatórias e infiltração de células plasmáticas, assim como deposição de colágeno e produção de proteína da matriz celular aumentada, são relatadas (MENDONÇA *et al.*, 2022).

Enquanto alguns pesquisadores observaram fibroplasia em tecidos gengivais, outros relatam que não há aumento no número de fibroblastos e colágeno, indicando que o crescimento não seria uma hiperplasia. Estudos demonstram que no crescimento gengival induzido por ciclosporina, é observado maior número de miofibroblastos no tecido gengival, estes são fibroblastos com maior especialização em síntese e secreção de proteínas (RAMALHO *et al.*, 2003).

Possui características de fibroplasia, excesso de colágeno, acantose e aspectos inflamatórios. Os fibroblastos são de suma importância no processo de crescimento gengival, visto que, além de serem responsáveis pelos fatores de crescimento, estão envolvidos na síntese e degradação de colágeno. (SOARES; SOARES, 2017).

De acordo com as observações de SEIBEL *et al.* (1989), o epitélio escamoso estratificado apresenta células com características paraceratóticas e acantose, além de irregularidade nas cristas, que se apresentam finas e ramificadas se estendendo

no tecido conjuntivo. Além do aumento de tecido vascular, o tecido conjuntivo também aparentava aumento e infiltração de células plasmáticas e linfócitos.

#### 3.3.3.3 Diagnóstico diferencial

Apenas após a biópsia pode-se confirmar o diagnóstico. Devido a expansão do tecido gengival, tumores ósseos e cistos dentígeros podem aparentar um crescimento gengival. Em gatos, lesões de reabsorção e doenças periodontais podem levar à expansão do osso alveolar, aparentando crescimento gengival (VILLELA; ISHIDA-VARELA; LEON-ROMAN, 2015).

Está descrito, em humanos, que se faz necessário do diagnóstico diferencial, através de biópsia, de granuloma piogênico, papiloma, condiloma acuminado, lesão periférica de células gigantes, dentre outros processos proliferativos não neoplásicos, leucemia e lesão maligna (SOARES; SOARES, 2017).

#### 3.3.4 Tratamento

A substituição ou descontinuação do medicamento é uma alternativa de tratamento, levando a regressão do quadro, porém é necessário ponderar sobre o histórico clínico do paciente (SOARES; SOARES, 2017). O tacrolimos é uma droga que pode ser considerada para substituição da ciclosporina, este apresenta diminuição significativa no crescimento gengival em relação com a ciclosporina, podendo levar a remissão completa do quadro (LAGES, 2001). A substituição pode levar a uma incidência 65% menor, com diminuição ou remissão completa em mais de 70% dos casos (SOARES; SOARES, 2017).

A profilaxia frequente e higiene bucal rigorosa são formas de reduzir processos inflamatórios relacionados com o crescimento gengival (SOARES; SOARES, 2017). Em estudo realizado com ratos foi possível observar menor crescimento gengival em animais que receberam aplicação tópica de clorexidina 0,12% (LAGES, 2001).

Para restabelecimento do contorno gengival, é necessário realizar o tratamento cirúrgico com a remoção das pseudobolsas formadas pelo crescimento exacerbado. Por conta da retração cicatricial, é necessário demarcar 2 mm entre a borda gengival e o epitélio juncional, realizando a remoção com bisturi a 45°, podendo ser utilizado bisturi elétrico ou laser, além da broca de alta rotação para promover um contorno mais próximo do natural (VILLELA; ISHIDA-VARELA; LEON-ROMAN, 2015).

#### 4 RELATO DE CASO

No dia 16 de agosto de 2023, foi atendido na Clínica Veterinária Pro Animal, um canino fêmea denominada Lika, da raça Shih-tzu, castrada, com 11 anos de idade, pesando 6,3 kg. Na anamnese a tutora relatou aumento gengival, com início há cerca de 6 meses, e dificuldades para se alimentar. Foi relatado também que a paciente fazia acompanhamento com neurologista, há alguns anos, devido ao diagnóstico de meningoencefalite granulomatosa e, devido a esta condição, fazia uso contínuo de ciclosporina (concentração 25mg/ml) e pregabalina (concentração 25mg), desde 2019.

No exame físico, durante a consulta, foi possível observar crescimento em toda a gengiva, com aspecto hiperêmico, e alastramento da gengiva sobre os dentes, próximo de cobrir a coroa (Figura 12).

**Figura 12.** Crescimento gengival induzido por ciclosporina em região de incisivos.



Fonte: Cedido por Sônia Cavalcanti Fatel Filla (2023).

A partir do exame físico e do histórico clínico da paciente, foi possível chegar na suspeita diagnóstica de crescimento gengival medicamentoso, induzido pela ciclosporina. O tratamento cirúrgico com gengivectomia foi indicado, informando que recidivas do quadro são muitos comuns, contudo foi acatado pela tutora.

A partir da decisão pelo tratamento cirúrgico, foi prescrito amoxicilina com clavulanato de potássio (concentração 50 mg), dose 75 mg, BID, durante sete dias,

iniciando dia 19 de agosto de 2023; e ácido tranexâmico (concentração 250 mg), dose 125 mg, BID, durante 3 dias, iniciando dia 21 de agosto de 2023.

O procedimento cirúrgico foi realizado no dia 22 de agosto de 2023. O paciente foi submetido a jejum alimentar e hídrico durante oito horas antes do procedimento. A neurologista responsável pela paciente foi consultada previamente para orientação sobre possíveis alterações necessárias no protocolo anestésico, devido ao quadro neurológico da paciente, a qual informou que não eram necessárias alterações. Utilizou-se, portanto, metadona (0,3 mg/kg, via intramuscular) na medicação pré-anestésica, propofol na indução e manutenção, bupivacaína na anestesia local de mandíbula e maxilar, e cefalotina (30 mg/kg, intravenosa), ácido tranexâmico (25 mg/kg, subcutâneo), tramadol (4 mg/kg, subcutâneo) e dipirona (25 mg/kg, subcutâneo) durante o transanestésico.

A paciente foi submetida a técnica de gengivectomia com demarcação do tecido em excesso com a pinça Crane Kaplan (Figura 13), a qual faz pequenas perfurações formando pontos de sangramento na face externa no tecido gengival, delimitando uma margem a ser excisada mantendo 2 mm do epitélio juncional. Após a marcação, foi realizada a excisão do tecido excedente com lâmina de bisturi nº11 e as bordas foram regularizadas com broca diamantada de alta rotação com irrigação contínua de água para evitar superaquecimento. Antes de iniciar o procedimento de gengivectomia foi realizada a tartarectomia. O resultado do procedimento foi satisfatório com restabelecimento anatômico do tecido gengival e exposição das coroas dentárias (Figura 14).

**Figura 13.** Delimitação de margem a ser excisada com pinça Crane Kaplan.



Fonte: Concedida por Sônia Cavalcanti Fatel Filla (2023).

**Figura 14.** Pós operatório imediato gengivectomia.



Fonte: Cedido por Sônia Cavalcanti Fatel Filla (2023).

Durante o procedimento foram realizadas radiografias intra orais a fim de descartar alterações como lesões de reabsorção, presença de cistos ou fraturas dentárias. Não houve alterações (Figura 15).

**Figura 15:** Radiografia intra oral de incisivos inferiores.



Fonte: Cedido por Sônia Cavalcanti Fatel Filla(2023).

No pós-operatório houve prescrição de dipirona (concentração 500mg), dose 125 mg, TID, durante cinco dias; e Periogard (Gluconato 0,12%), aplicação na gengiva com algodão, uma vez ao dia, uso contínuo.

Durante o procedimento foi coletado fragmento do tecido gengival para exame histopatológico. Em análise macroscópica, a amostra apresentava consistência levemente firme, aspecto regular compacto e coloração esbranquiçada. Na microscopia, apresentava área de ulceração, hiperplasia regular e irregular, espongirose difusa e área de maceração leve com exocitose de linfócitos e neutrófilos. Havia presença de proliferação de tecido conjuntivo fibroso maduro bem diferenciado e alta produção de colágeno, com focos de infiltrado inflamatório rico em linfócitos e plasmócitos. Sem sinais de transformação ou infiltração neoplásica. A conclusão do exame foi hiperplasia fibrosa da gengiva com estomatite linfoplasmocitária.

No dia 05 de setembro de 2023, foi realizada a reconsulta. O paciente apresentou cicatrização satisfatória. Foi orientada escovação diária com pasta enzimática (CET Pasta Enzimática Virbac) e aplicação diária de Periogard, visando profilaxia da formação de tártaro e acúmulo bacteriano. Foi orientada também a realização de tartarectomia e profilaxia anual.

## 5 DISCUSSÃO

O caso relatado no presente trabalho refere-se a uma paciente que fazia uso de ciclosporina há cerca de quatro anos, apresentando crescimento gengival após cerca de três anos e meio do início da administração. O crescimento relatado pode ser considerado tardio se comparado com o estudo de LAGES (2001), onde é relatado crescimento gengival após três semanas de administração da ciclosporina.

O tecido gengival da paciente apresentava-se avermelhado, com fácil sangramento, edemaciado, com acúmulo de tártaro, consistência firme e crescimento mais acentuado na gengiva bucal em relação a gengiva lingual. Estes aspectos também foram descritos por RAMALHO *et al.* (2003), NEVILLE; DAMM; ALLEN (2016), VILLELA; ISHIDA-VARELA; LEON-ROMAN (2015) e NISHIKAWA *et al.* (1996).

O exame histopatológico foi realizado para descartar neoplasias ou outras possíveis doenças, assim como indicado por VILLELA; ISHIDA-VARELA; LEON-ROMAN (2015) e SOARES; SOARES (2017). O resultado histopatológico apresentou alta concentração de colágeno, focos de infiltrado inflamatório, proliferação de tecido conjuntivo e presença de plasmócitos e linfócitos, assim como descrito por SEIBEL *et al.* (1989), SOARES; SOARES (2017) e MENDONÇA *et al.* (2022).

Durante o procedimento também foram realizadas radiografias intra orais para descartar alterações como as descritas por VILLELA; ISHIDA-VARELA; LEON-ROMAN (2015).

O tratamento estabelecido para esta paciente foi gengivectomia, obtendo sucesso no restabelecimento do contorno gengival e exposição da coroa dentária. A técnica utilizada foi semelhante à descrita por VILLELA; ISHIDA-VARELA; LEON-ROMAN (2015).

Além do tratamento, foram indicadas medidas profiláticas em relação à formação de placa bacteriana, a fim de minimizar as reações inflamatórias e a gravidade do crescimento gengival. Através da observação dos estudos de FU; NIEH (1997), SOARES; SOARES (2017) e LAGES (2001), é possível inferir que diminuição da placa bacteriana e processos inflamatórios podem diminuir a intensidade do crescimento gengival.

A substituição do medicamento não foi sugerida, visto que a meningoencefalite granulomatosa tem um prognóstico ruim sem a realização de imunossupressão agressiva (JERICÓ; KOGIKA; NETO, 2014).

## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os conhecimentos teóricos adquiridos durante a graduação em Medicina Veterinária podem ser consolidados e vivenciados durante o período de Estágio Curricular Supervisionado. Este possibilita acompanhar a rotina de Médicos Veterinários, aprendendo a realizar procedimentos na prática, além de fortalecer as habilidades de comunicação com tutores.

Durante o estágio em odontologia veterinária, foi possível adquirir conhecimentos não abordados na graduação, além de estimular a busca por novos conhecimentos na área. Na clínica e cirurgia de pequenos animais foi possível revisar e praticar conhecimentos adquiridos durante a graduação e estágios extracurriculares, além de obter novos conhecimentos e aprender novas técnicas.

Durante o período de estágio foi possível observar a importância da contínua atualização dos conhecimentos pelos Médicos Veterinários, possibilitando o entendimento dos casos clínicos apresentados pelos pacientes e capacitando o estabelecimento de tratamentos corretos e com maior taxa de sucesso. Além do comprometimento e respeito tanto com os pacientes, quanto com os tutores.

## 7 REFERÊNCIAS

ARCHER, T. M. et al. Oral cyclosporine treatment in dogs: a review of the literature. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 1, p. 1-20, 2014.

ETTINGER, Stephen J.; FELDMAN, Edward C.; CÔTÉ, Etienne. **Tratado de Medicina Veterinária: Doenças do Cão e do Gato**. 8. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2022. E-book. ISBN 9788527738880. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527738880/>. Acesso em: 15 out. 2023.

FU, Earl; NIEH, Shin; WIKESJÖ, Ulf ME. The effect of plaque retention on cyclosporine-induced gingival overgrowth in rats. **Journal of periodontology**, v. 68, n. 1, p. 92-98, 1997.

FU, Earl et al. Gingival overgrowth and dental alveolar alterations: possible mechanisms of cyclosporin-induced tooth migration. An experimental study in the rat. **Journal of periodontology**, v. 68, n. 12, p. 1231-1236, 1997.

JERICÓ, Márcia M.; KOGIKA, Márcia M.; NETO, João Pedro de A. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 2 Vol. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2014. E-book. ISBN 978-85-277-2667-2. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2667-2/>. Acesso em: 10 out. 2023.

LAGES, Eugenio Jose Pereira. **Análise comparativa do tecido gengival de ratos em uso dos imunossupressores ciclosporina e tacrolimus**. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, p. 79. 2001.

LITTLE, Susan. **August Medicina Interna de Felinos**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. E-book. ISBN 9788595151888. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595151888/>. Acesso em: 15 out. 2023.

LOUREIRO, Caio CS et al. Adverse effects of topical and sistemic medications in the oral mucosa. **REVISTA BRASILEIRA DE OTORRINOLARINGOLOGIA-ENGLISH EDITION**, v. 70, n. 1, p. 106-111, 2004.

MENDONÇA, M. J.; NAUFEL, F. S.; FERREIRA, B. F.; NASSAR, P. O.; WALIGURA, L. R. R. Efeito da ciclosporina no crescimento gengival: relato de caso. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 10, p. 66484–66496, 2022.

MORISAKI, Ichijiro et al. Positive correlation between blood cyclosporin A level and severity of gingival overgrowth in rats. **Journal of periodontology**, v. 68, n. 1, p. 7-11, 1997.

NEVILLE, Brad W.; DAMM, Douglas D.; ALLEN, Carl M.; AL, et. **Patologia Oral e Maxilofacial**. 4. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2016. E-book. ISBN 9788595151390. Disponível em:

<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595151390/>. Acesso em: 18 out. 2023.

NISHIKAWA, Seiji et al. Pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. A review of studies in the rat model. **Journal of periodontology**, v. 67, n. 5, p. 463-471, 1996.

RAMALHO, Vera Lúcia Costa et al. Hiperplasia gengival induzida por ciclosporina A. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, p. 210-213, 2003.

RYFFEL, B. et al. Toxicological evaluation of cyclosporin A. **Archives of toxicology**, v. 53, p. 107-141, 1983.

SANTAMARIA, Jesus Rodriguez; CESTARI, Tania F.; SOIREFMANN, Mariana. Ciclosporina. **PSORÍASE 2012**, p. 83.

SANTANA, Gilcinéa de C.; ALMEIDA, Adriana Jardim de. **Manual de terapêutica em animais domésticos**. 1. ed. Santana de Parnaíba: Editora Manole, 2022. E-book. ISBN 9786555764369. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786555764369/>. Acesso em: 13 out. 2023.

SEIBEL, W. et al. Cyclosporine-induced gingival overgrowth in beagle dogs. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 18, n. 4, p. 240-245, 1989.

SOARES, Erlen Priscila da Silva; SOARES, Queila Cristina. **Aumento gengival induzido por drogas: Fenitoína, Nifedipina e Ciclosporina A**. Centro Universitário São Lucas. Porto Velho, p. 21. 2017.

VILLELA, P. A.; ISHIDA-VARELA, E.; LEON-ROMAN, M. A. Hiperplasia Gengival e Gengivectomia: Relato de Caso. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 13, n. 2, p. 61-62, 2015.