

Diagnóstico e tratamento do aumento gengival induzido por drogas

Treatment and Diagnostic of Gingival Overgrowth Drugs-Induced

Estela Santos Gusmão^I
Renata Cimões^{II}
Renata de Souza Coelho^{III}
José Afonso Milhomens Filho^{IV}
Rosenês Lima dos Santos^V
Germana Coeli de Farias Sales^{VI}

Recebido em 23/08/2008
Aprovado em 16/09/2008

RESUMO

As evidências científicas mostram que diversos medicamentos de uso sistêmico podem alterar a morfologia e fisiologia dos tecidos periodontais, em especial, o gengival, induzindo o aumento de forma exagerada, prejudicando, deste modo, o controle do biofilme dental e a condição física e psíquica do indivíduo. Por esta razão, como sinal de alerta para os cirurgiões-dentistas e médicos, o presente trabalho apresenta por meio de vários casos clínicos, o aumento gengival provocado pelo uso contínuo de certos medicamentos para o tratamento da epilepsia e outros distúrbios neurológicos (anticonvulsivantes/antiepilépticos), doenças cardiovasculares, como, por exemplo, a angina pectoris, a hipertensão arterial e arritmias (bloqueadores de canais de cálcio) e para pacientes transplantados (imunossupressores) assim como este artigo mostra que, mesmo sendo eliminado cirurgicamente, a possibilidade de recidiva deste aumento é real em função do uso necessário das citadas drogas.

Descritores: Doenças da Gengiva. Granuloma de Células Gigantes. Gengiva/efeitos de drogas.

ABSTRACT

Scientific evidence shows that different systemic medications can modify the morphology and physiology of periodontal tissues, especially the gingival tissues, inducing gingival overgrowth, which leads to deficient oral hygiene and subsequently to the accumulation of dental biofilm, thereby impairing the patient's physical and psychic condition. In view of this, as a warning sign to dentists and doctors, the present study shows, on the basis of various clinical cases, gingival overgrowth induced by the continuous use of a number of medications for the treatment of epilepsy and other neurological disorders (anticonvulsive/antiepileptic drugs), cardiovascular diseases, for example angina pectoris, hypertension and cardio-arrhythmia (calcium channel blockers), and for organ transplant patients (immunosuppressed patients). It also demonstrates that, even after its elimination by surgical treatment, gingival overgrowth may reoccur as a result of the required use of the abovementioned drugs.

Keywords: Gingival Diseases. Granuloma, Giant Cell. Gingiva/drugs effects.

^I Doutora em Periodontia – Prof^ª. da Disciplina de Periodontia, DMO-FOP/UPE.

^{II} Doutora em Saúde Coletiva e Especialista em Periodontia – Prof^ª. da Disciplina de Clínica Integrada da UFPE – Coordenadora do Curso de Especialização em Periodontia da UFPE.

^{III} Mestre e Doutoranda em Saúde Coletiva – FOP/UPE e Especialista em Periodontia – ABO/PE.

^{IV} Mestre em Odontologia Preventiva e Social e Doutorando em Saúde Coletiva – FOP/UPE – Especialista em Periodontia – CFO – Prof^ª. da Disciplina de Periodontia, DMO- FOP/UPE.

^V Doutora em Odontologia – Profa. da Universidade Federal da Paraíba-UFPB.

^{VI} Mestra em Odontologia e Doutoranda em Odontologia – FOP/UPE.

INTRODUÇÃO

A doença periodontal iniciada pelo processo inflamação/infeção, gengivite e periodontite tem sua origem primária na placa bacteriana (biofilme dental), no entanto estudos longitudinais vêm mostrando a complexidade diagnóstica dessa doença em razão da multiplicidade de outros fatores relacionados ao hospedeiro, incluindo, dentre estes, suas características genéticas e mecanismos da resposta imunológica, determinando, assim, que o indivíduo é um componente fundamental. As pesquisas científicas têm revelado com propriedade a relação doença e condição sistêmica versus doença periodontal bem como o quanto a doença periodontal pode influenciar sistemicamente os indivíduos. Durante o exame periodontal, se o profissional defrontar com quadros patológicos não compatíveis com os aspectos clínicos de uma doença periodontal comum, é considerável que este faça uma anamnese profunda, a fim de investigar a razão maior da alteração presente no seu paciente^{7, 2}.

Verifica-se que existe no mercado uma grande variedade de medicamentos, tais como: corticosteroides, anti-inflamatórios, antibióticos, imunossupressoras, cardiovasculares, anticonvulsivantes e outros, para tratamento de diversos tipos de patologias sistêmicas, mas que são capazes de causar efeitos colaterais em vários órgãos, não excluindo dessa realidade os tecidos periodontais e também outros tecidos da cavidade bucal. As diferentes drogas, como fenotóina, nifedipina, ciclosporina-A e outras com o mesmo princípio ativo, podem modificar a composição do biofilme dental, o metabolismo do tecido gengival e ósseo, o fluxo e composição do fluido gengival, a secreção da saliva e também o comportamento ou a atitude dos usuários. Normalmente, as alterações gengivais podem manifestar-se de um a três meses após o início do uso da droga e, geralmente, têm seu início nas regiões anterior, vestibular ou interproximal, com possibilidades de regressão no volume após a suspensão e/ou subs-

tituição da droga. Entretanto, na maioria das vezes, pela procura tardia de um profissional especializado, torna-se mais complexa a resolução do problema.^{1, 5, 16, 17} Por esta razão, este trabalho tem como objetivo evidenciar a importância do diagnóstico precoce e tratamento do aumento gengival em pacientes que fazem uso contínuo desses medicamentos bem como deixar claro que é possível ter uma integração terapêutica entre o cirurgião-dentista e o médico.

DESENVOLVIMENTO

O aumento gengival, erroneamente confundido pela maioria dos cirurgiões-dentistas com a hiperplasia gengival inflamatória, é induzido pelo uso de determinadas drogas terapêuticas e tem sido uma das patologias mais estudadas e investigadas na literatura científica periodontal, sendo, também, denominado de hipertrofia gengival. A denominação "aumento e crescimento gengival e/ou hipertrofia gengival" é em função de estudo histológico, como o de Hassell et al.¹⁰, em 1976, ter mostrado a ocorrência de aumento na síntese da matriz extracelular, principalmente no colágeno, e não aumento no tamanho e número de células (fibroblastos) presentes no tecido. Considera-se, ainda, certa controvérsia sobre o mecanismo de ação dessas drogas, em que algumas pesquisas^{26, 11} associaram a dosagem e concentração plasmática, enquanto outras não verificaram esta associação^{24, 14}, assim como, existe uma correlação positiva entre a quantidade e qualidade do biofilme dental com a intensidade da inflamação gengival, mas não com a ocorrência e severidade do aumento gengival¹⁸.

Na década de 30, precisamente, em 1939, Kimball¹³ relatou o primeiro efeito colateral no tecido gengival quando um paciente epilético fez uso da fenotóina. Pacientes com outras patologias neurológicas que necessitam desse medicamento, também apresentam alterações de aumento no tecido gengival^{25, 21, 15, 9}. A prevalência do aumento nos pacientes usuários da fenotóina e outros derivados

é variável, chegando até a 50%, com características clínicas bem diferenciadas entre estes, conforme é ilustrado nas Figuras 1 e 2.



Figura 1 - Aspecto clínico de aumento gengival induzido pelo uso contínuo da fenitoína para tratamento da paralisia cerebral.



Figura 2 - Aspecto clínico de alteração no volume gengival provocado pelo uso contínuo da fenitoína para tratamento da epilepsia.

Os medicamentos, denominados bloqueadores do canal de cálcio, como a nifedipina e outros: amlodipina, felodipina, diltiazem, vascor, verapamil, utilizados para tratamento de certas patologias cardiovasculares: hipertensão arterial, angina pectoris e arritmias, podem ser capazes, em alguns indivíduos, de reduzir os íons de cálcio livre presentes no citoplasma celular, o que pode levar à redução da atividade da colagenase, diminuindo a degradação do colágeno, resultando em aumento gengival por acúmulo desse colágeno em contínua formação^{3,7,19,22,24}. A ocorrência de pacientes com crescimento gengival que fazem uso desses medicamentos, destacando em especial a nifedipina, foi descrita na literatura na década de

80, tendo uma prevalência em torno de 15 a 81%, onde o volume gengival pode ser diferenciado entre os indivíduos. Na Figura 3, visualiza-se um exemplo de aumento gengival bem acentuado, inclusive com inflamação gengival presente, em função do acúmulo do biofilme dental pela deficiência na higiene bucal.



Figura 3 - Aspecto clínico de aumento gengival induzido pelo uso contínuo da nifedipina para tratamento da hipertensão arterial.

O tratamento de pacientes que recebem transplante de vários órgãos, como rins, fígado, coração, pele e outros, é realizado com as drogas imunossupressoras, em que a ciclosporina-A é a mais administrada, tendo, ainda, outras drogas com o mesmo princípio ativo, porém esta primeira é a mais utilizada e pesquisada. Normalmente, a ciclosporina-A é associada com outros medicamentos, como corticosteroides e antibióticos, para evitar a rejeição e infecção dos órgãos transplantados. Constata-se que o aumento gengival se apresenta clinicamente com maior severidade, quando combinado (ciclosporina-A + nifedipina), em especial no paciente que recebe transplante renal, em razão da hipertensão arterial ser constante neste. O mecanismo de ação no tecido gengival é semelhante ao ocorrido nas drogas já mencionadas, e sua prevalência é variável entre 25 a 84,6% dos usuários bem como é diferenciado o volume gengival e sua distribuição entre os indivíduos^{2,4,8,18,20,28}. A Figura 4 ilustra o aspecto clínico de um paciente que faz uso combinado da ciclosporina-A + nifedipina após ter sido submetido a transplante.



Figura 4 - Aspecto clínico de aumento gengival estimulado pelo uso contínuo da ciclosporina-A associada à nifedipina em paciente transplantado renal.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO AUMENTO GENGIVAL

O diagnóstico clínico do aumento gengival não é de difícil execução por qualquer profissional da área da Odontologia, uma vez que este tipo de aumento não é comum na doença periodontal de origem bacteriana. Durante a anamnese, o profissional deverá obrigatoriamente questionar o paciente e/ou seu responsável sobre sua história médica. É importante salientar que o biofilme dental não é o agente causal, entretanto se faz necessário um autocontrole efetivo e metuculoso deste, como também, atuação constante do profissional através de sucessivas sessões de raspagem e alisamento corono-radicular para minimizar a inflamação gengival e um maior edema, evitando desta maneira a continuidade do aumento combinado "droga + inflamação", achado comum quando o paciente procura ou é encaminhado para atendimento periodontal. Como pode ser visualizado através das Figuras 5 e 6, verifica-se um resultado clínico favorável às terapias básicas executadas (higiene bucal + raspagem e alisamento corono-radicular). Geralmente, o aumento constitui um problema funcional e, sobretudo, estético para o paciente, dificultando a sua higiene bucal e o seu convívio social, assim sendo, além da necessidade básica dos procedimentos básicos, é necessário removê-lo cirurgicamente. Na dependência do tipo do aumento, a técnica cirúrgica da gengivectomia e

gengivoplastia, pode ser executada uma única vez ou em mais vezes, como também a escolha do retalho mucoperiostal com bisel interno, ambas as técnicas têm como objetivo restabelecer o contorno gengival e permitir que o paciente mantenha a sua higienização em condições fisiológicas, embora a recidiva desse aumento seja real pelo contínuo uso do medicamento, como pode ser verificado nas Figuras 7/8, 9/10, 11/12. É relevante considerar que, antes da cirurgia, o paciente tem de ser submetido ao tratamento básico periodontal (orientação e instrução sobre higiene bucal + raspagem e alisamento corono-radicular), para reduzir a inflamação produzida pelo acúmulo do biofilme assim como manter este controle ao longo da sua vida.



Figura 5 - Aspecto clínico inicial de aumento gengival pela ciclosporina-A em paciente que recebeu transplante de coração.



Figura 6 - Característica clínica 30 dias após várias sessões de tratamento básico, em que se observa melhora significativa em relação ao quadro inicial.



Figura 7 - Aspecto clínico inicial de aumento gengival pela fenotóina para tratamento da epilepsia.



Figura 8 - Resposta clínica 90 dias após tratamento básico e cirúrgico, em que se verifica o início de novo aumento gengival em toda extensão gengival.



Figura 9 - Aspecto clínico inicial de aumento gengival pela fenotóina para tratamento da hidrocefalia.



Figura 10 - Resposta clínica 45 dias após tratamento básico e cirúrgico, em que se observa o início de um novo aumento gengival na região ântero-inferior seguida por uma discreta inflamação na região ântero-superior.



Figura 11 - Aspecto clínico inicial de aumento gengival pelo uso contínuo da ciclosporina-A após transplante renal.



Figura 12 - Resultado clínico 60 dias após tratamento básico e cirúrgico, verificando-se inflamação marginal e início de crescimento papilar na região ântero-inferior.

DISCUSSÃO

Constata-se na literatura pesquisada que o mecanismo de ação das drogas referenciadas que induzem o aumento patológico do tecido gengival tem revelado que a sensibilidade individual de cada paciente à ação da droga utilizada pode ser o fator determinante da ocorrência e severidade desse aumento, no qual se observa diferentes formas de comprometimentos, ou seja, menor ou maior volume no aumento gengival, mostrando, ainda, que nem todos os pacientes que fazem uso desses medicamentos de forma contínua desenvolvem esse tipo de alteração. No entanto, a prevalência é de certa maneira considerável para alguns indivíduos, corroborando, portanto os casos clínicos apresentados neste trabalho e com os relatos de vários autores pesquisados, tais como^{1,2,4,5,12,28}. De acordo com Oliveira

et al.²⁰ ao analisar pacientes transplantados renais, usuários da ciclosporina-A + nifedipina, os problemas periodontais vão além do aumento gengival, em que detectaram perda óssea significativa na maioria dos pacientes examinados.

É consensual em toda literatura que estuda o tema abordado que o diagnóstico desse tipo de anormalidade na morfologia do tecido gengival tem de ser precoce, basta o cirurgião-dentista realizar um exame clínico periodontal minucioso e se dedicar a uma anamnese detalhada, ouvindo com atenção a queixa e a história sistêmica do paciente. Desse modo, ao ser prontamente estabelecida a causa específica, ele terá que trabalhar em conjunto com o médico, com o propósito de propiciar uma melhor qualidade de vida para estes.

O tratamento preventivo de eleição seria o conhecimento do médico sobre os possíveis efeitos colaterais dessas drogas na cavidade bucal, especificamente no periodonto de proteção. Já foi pesquisado que existe certa controvérsia sobre a concentração, a dosagem e o tempo de uso dessas drogas, se contribuem ou não para impedir ou causar maior aumento gengival^{11,14,24-26}. Relaciona-se, ainda, maior aumento gengival no sexo feminino e em pacientes mais jovens,¹⁹ corroborando no mal os casos apresentados neste trabalho, onde a maioria é do sexo feminino e na faixa etária de 16 a 30 anos. A suspensão temporária não é indicada, uma vez que o indivíduo necessita do medicamento para a estabilidade da sua condição sistêmica, logo o ideal seria a substituição, como, por exemplo, os pacientes que utilizam a nifedipina, esta pode ser trocada pelo verapamil que produz menor efeito colateral, em torno de 5%, como também existem no mercado outros medicamentos substitutos da ciclosporina-A, porém com custo financeiro mais alto, impedindo, deste modo, que o paciente carente possa adquirir. Infelizmente, observa-se e certifica-se no dia a dia clínico que esta atitude não é praticada como rotina pelos médicos res-

ponsáveis, provavelmente pelo desconhecimento do mecanismo de ação das drogas citadas. Desse modo, as pesquisas têm demonstrado a necessidade de um maior conhecimento desses profissionais sobre os efeitos colaterais dessas drogas que podem induzir efeitos negativos em outras regiões do corpo, como na cavidade bucal, em deferência no periodonto de proteção^{8,15}.

A literatura pesquisada é concordante com a importância das condutas terapêuticas básicas, ou seja, a atuação presente do profissional através de processo instrutivo e motivacional em relação à mudança nos hábitos de higiene bucal e execução de procedimentos de raspagem e alisamento coronaradicular, com o objetivo de conduzir uma melhora substancial do quadro clínico inicial, independente do tipo de droga utilizada pelo paciente. Os casos mais críticos, como, por exemplo, os ilustrados no presente trabalho, além dos cuidados básicos, exigiu a remoção cirúrgica para restabelecer a anatomia e fisiologia do tecido gengival e assim permitir um melhor controle do biofilme dental, controlando, desta forma, o efeito combinado "aumento + inflamação", uma vez que esta combinação apresenta uma correlação positiva no agravamento da condição clínica^{6,7,9,17,19,21}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em concordância com os casos clínicos ora apresentados e com base na literatura pesquisada, comprova-se que as drogas anticonvulsivantes/antiepiléticas, imunossupressoras e bloqueadoras do canal de cálcio produzem aumento gengival que comprometem as funções morfofisiológicas do tecido gengival, psicológicas e estéticas dos indivíduos. No entanto, quando da atuação conjunta do cirurgião-dentista e do médico, efeitos menos comprometedores podem ser minimizados através da substituição da droga, da terapia cirúrgica e do autocontrole do biofilme dental.

REFERÊNCIAS

- ARANGO HERNÁNDEZ GN. Hiperplasia gengival inducida por medicamentos antihipertensivos e imunossupresores. *Rev Fac Odontol Univ Antioquia*. 1999;10:28-33.
- AUAD RM, NAGEM FILHO H. Ciclosporina: crescimento gengival como efeito colateral. Bauru: EDUSC (Boletim Cultural); 2001. p.32-64.
- BARCLAY S, et al. The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*. 1992;19:311-314.
- CIAVARELLA D, et al. Update on gingival overgrowth by cyclosporine A in renal transplants. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12:19-25.
- COSTA SR, GASPARINI DO, VALSECIA ME. Hiperplasia gengival inducida por fármacos en el nordeste argentino. *Rev Asoc Odontol Argent*. 2004;92:267-271.
- FLORIO O, TFOUNI M, ALMEIDA JD. Aumentos gengivais induzidos por medicamentos: revisão de literatura. *Rev Assoc Paul Cir Dent*. 2004;58:425-428.
- GONÇALVES D, et al. Medicamentos anti-hipertensivos com influência no tecido gengival: relato de caso clínico. *J Bras Clin Odontol Integr*. 2004; 8:114-117.
- GRASSI FR, et al. Gingival overgrowth in renal transplant recipients induced by pharmacological treatment: review of the literature. *Minerva Stomatol*. 2006;55:59-65.
- GUIMARÃES JUNIOR J. Hiperplasia gengival medicamentosa: Parte I. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2007;13:33-36.
- HASSELL TM, et al. Diphenylhydantoin (Dilantin) gingival hyperplasia: drug-induced abnormality of connective tissue. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1976; 73:2909-2912.
- HEFTI AF, et al. Gingival overgrowth in ciclosporin: a treated multiple sclerosis patients. *J Periodontol*. 1994;65:744-749.
- IACOPINO AM, et al. Phenytoin and cyclosporine A specifically regulate macrophage phenotype and expression of platelet-derived growth factor and interleukin-1 in vitro and in vivo: possible molecular mechanism of drug-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol*. 1997;68:73-83.
- KIMBALL OP. The treatment of epilepsy with sodium diphenylhydantoin. *JAMA*. 1939;112:1244-45.
- KING G et al. Gingival hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporin-A and calcium antagonists. *J Clin Periodontol*. 1993;20:286-293.
- LIN K, GUILHOTO LMFF, YACUBIAN EMT. Drug-induced gingival enlargement - Part II. Antiepileptic drugs: not only phenytoin is involved. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2007;13:83-88.
- LINS RDAU, et al. Crescimento gengival induzido por drogas. Parte I: etiopatogenia e conceitos atuais. *Rev Bras Patol Oral*. 2005a;4:17-22.
- LINS RDAU, et al. Crescimento gengival induzido por drogas. Parte II: aspectos clínicos e histopatológicos – uma revisão. *Rev Bras Patol Oral*. 2005b; 4:168-171.
- MAGINI RS, SCHIOCHETT C. Ciclosporina: um fármaco indutor de crescimento gengival. *Rev Bras Odontol*. 2000;57:376-379.
- MOREIRA MMSM. Crescimento gengival induzido por

medicamentos usados em cardiologia. Rev Cearense Odontol. 2000;1:21-3.

OLIVEIRA FDF, et al. Condição periodontal de pacientes transplantados renais que fazem uso da ciclosporina-A. Odonto Clin-Cient. 2003;2:95-101.

PEDRON IG, et al. Conduta clínica no atendimento odontológico ao paciente submetido à terapia com fenotóina. Odonto. 2005; 13:59-64.

SANTOS MA, et al. Manifestações bucais decorrentes do uso de medicamentos anti-hipertensivos. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;17:14-7.

SEYMOR RA, SMITH DG. The effect of a plaque control programme on the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival changes. J Clin Periodontol. 1991;18:107-10.

SEYMOR RA, et al. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. J Clin Periodontol. 1996;23:165-75.

SILVA SC, BRITO RL. Hiperplasia gengival medicamentosa. Rev Bras Ciênc Saúde. 2000;4:91-6.

SOMACARRERA ML, et al. Factors related to the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth in transplant patients: a longitudinal study. J Clin Periodontol. 1994;65:671-75.

TOLEDO BEC, ROSSA JUNIOR C. Influências das condições sistêmicas sobre as doenças periodontais e das doenças periodontais sobre as condições sistêmicas. In: TUNES UR, RAPP GE. Atualização em Periodontia e Implantodontia. São Paulo: Artes Médicas; 1999. p. 31-60.

TORREZAN PR et al. Hipertrofia gengival em transplantados renais. Rev Assoc Med Bras. 2005;51:200-05.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Estela Santos Gusmão

Rua Olavo Bilac, 50/902 – Boa Viagem

esg@nlink.com.br

CEP: 51021-480 Recife/PE