

DIAGNOSIS AND TREATMENT DROG INDUCED GINGIVAL HYPERPLASIA

Manoelly Anyelle Pessoa Dias Dantas¹

Manoel de Oliveira Dantas Filho²

Rodolfo Freitas Dantas³

Abstract: Gingival hyperplasia is an increase in the number of cells and represents exuberant response of the gingival tissue against local and systemic conditions. Some drugs produce changes in oral tissues. Of calcium channel blockers, nifedipine produce gingival enlargement more often. The objective of this study was to report the case of male patient, 57 years old, who attended the dental clinic Unipê complaining of gingival bleeding and no history of diagnosis after visiting a dentist in other institutions. The patient reported having had chronic kidney disease, hypertension, while making use of drugs: furosemide®, ranitina®, cyclosporine® and captopril®. On examination, there was an increase of the gingival tissue of uneven

surface with lobulations involving the middle third of the lower incisors, tooth mobility and bone loss. Once the diagnosis of gingival hyperplasia drug should clarify the patient and the etiology of the disease and treatment options, such as gingiva plasty, warning of the imminent possibility of relapse. As well as guide the patient to seek medical advice for conducting review of medications. It is relevant to the recognition of a systemic change places, and seek through an interview and performed and directed, to observe the cause-effect relationship.

Keywords:

Oral Pathology, Stomatology, drug toxicity, Pharmacology.

INTRODUÇÃO

¹Cirurgiã-dentista, especialista em Radiologia Odontológica e Imaginologia; Saúde bucal e Odontopediatria

² Coordenador do serviço de CTBMF, Cirurgião Bucomaxilofacial do HEETSHL - João pessoa PB

³ Professor e Coordenador do serviço de Radiologia Odontológica e Imaginologia do UNIESP-PB, Acadêmico de Medicina

A hiperplasia gengival é o aumento do volume gengival resultante de uma proliferação celular exacerbada que pode ser causada pelo uso de determinados Medicamentos (SEYMOUR¹, 1996). Um dos medicamentos que há muito tempo se tem conhecimento por apresentar este efeito colateral é a fenitoína (Dilantina®), utilizada no tratamento de pacientes comprometidos por crises de epilepsia (WRIGHT² 1985).

Embora o mecanismo de ação pela qual a fenitoína ocasione hiperplasia gengival não esteja totalmente esclarecido, ela ocorre em cerca de metade dos pacientes que fazem uso do medicamento. Nos estágios iniciais o aumento da gengiva é caracterizado por crescimento indolor da papila interdental que surge após 2 a 3 meses da utilização da droga. O crescimento do tecido gengival pode continuar por cerca de um ano e nos casos mais graves chega a cobrir completamente o dente. Tal fato geralmente não tem relação com a dosagem e a duração do tratamento, mas sim com o grau de irrigação local e a higiene oral inadequada (SEYMOUR¹, 1996).

O aumento de volume da gengiva se traduz por uma hiperplasia fibrosa, que clinicamente é caracterizada por tecido firme o que o distingue do edema

causado por inflamação ou por um infiltrado leucêmico. Como a hiperplasia gengival firme e fibrosa também pode ser encontrada em várias síndromes hereditárias, e o diagnóstico diferencial, assim como na leucemia que pode mostrar características clínicas inflamatórias semelhantes é de grande importância, devendo ser rápido e preciso (MARCUCCI³, 2005).

Além dos anticonvulsivantes, outras drogas tem sido responsáveis por hiperplasias de tecido gengival. Dentre elas devem-se citar as ciclosporinas, agentes imunodepressores de uso freqüente após transplante de órgãos, que causa hiperplasia gengival em cerca de 30% dos pacientes; e os agentes bloqueadores de canais de cálcio potentes, utilizados no tratamento de angina e como antiarrítmicos (HARELRAVIV⁴,1995).

A hiperplasia gengiva secundária às drogas mencionadas acima é semelhante tanto clínica como histopatologicamente, sugerindo um mecanismo de ação comum. Como todas estas drogas inibem o influxo de cálcio através das membranas plasmáticas, acredita-se que por alterar o nível intracelular de cálcio, estas drogas possam diminuir a atividade da colagenase, resultando em excesso de síntese de colágeno e proliferação

fibroblástica no interior da gengiva (BUTLER⁵, 1972).

O tratamento inclui descontinuar o regime da droga, gengivectomias e implementação dos procedimentos de higiene bucal. Um programa de higiene bucal meticuloso iniciado no começo da administração da medicação pode diminuir a incidência deste efeito adverso. Geralmente, o tratamento cirúrgico da hiperplasia apresenta melhores resultados, embora a recorrência seja comum na ausência de estrita higiene oral. Mesmo sabendo que a fenitoína induz a deficiência de fosfato existem evidências preliminares de que a administração de ácido fólico possa inibir ou reverter o crescimento tecidual em alguns pacientes (BACKMAN⁶ 1989).

NEVILLE⁷ et al. (1998) apresentaram as características clínicas e histopatológicas, incidência e frequência, prognóstico e tratamento das doenças periodontais, incluindo gengivite, GUN, gengivite de células plasmáticas, gengivite granulomatosa, gengivite descamativa, hiperplasia gengival medicamentosa, fibromatose gengival, periodontite crônica, periodontite agressiva, pericoronarite e Síndrome de Papillon-Lefèvre.

Os tecidos gengivais afetados sangram prontamente à sondagem e são

geralmente mais hiperemiados que os tecidos gengivais normais, mostrando marcantes mudanças inflamatórias. Todos os segmentos da dentição podem ser afetados, mas o segmento anterior parece ser a área mais propensa ao desenvolvimento de Hiperplasia Gengival. O aumento gengival é mais pronunciado no aspecto labial da gengiva do que na face palatina ou lingual. A hiperplasia gengival induzida por CSA não foi observada em pessoas edêntulas (SEYMOUR¹, 1996).

A ciclosporina tem sido usada quase que universalmente na prevenção da rejeição de transplantes de órgãos. Desde a sua utilização inicial em transplantados renais, (CALNE⁸, 1978), vem sendo empregada sozinha ou em combinação com outras drogas imunossupressoras para a prevenção da rejeição de transplantes de rim, fígado, pâncreas, medula óssea, intestino, coração e pulmão. O número de pacientes recebendo esta droga aumentou ainda mais com o seu uso no tratamento de doenças auto-imunes como artrite reumatóide, psoríase, líquem plano, pênfigo bolhoso, esclerose múltipla, lúpus eritematoso, miastenia grave, diabetes mellitus, uveítes e diversas glomerulopatias (KAHAN⁹, 1989).

Apesar de seu inequívoco sucesso, a ciclosporina é associada a vários efeitos adversos. Muitos deles são doses dependentes e potencialmente reversíveis quando da diminuição ou descontinuação da droga. Os seus principais efeitos colaterais são nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, hipertensão, neurotoxicidade, aumento da predisposição a infecções bacterianas, fúngicas e virais, e alterações metabólicas (hiperglicemia, hipercolesterolemia) (MARSHALL¹⁰, 1999). Em termos odontológicos, o efeito colateral mais notável da Ciclosporina é o desenvolvimento de hiperplasia gengival.

Enquanto outros não conseguiram confirmar esta correlação. Tem sido postulado que um limiar de concentração definido da droga é necessário para induzir a reação gengival e que níveis de droga acima deste limiar não aumentariam a gravidade da lesão (MCGAW¹¹, 1987).

As concentrações de droga na saliva, fluido cérvico gengival ou placa bacteriana também podem estar

relacionados à expressão e patogênese do crescimento gengival induzido pela Ciclosporina. Alguns autores têm demonstrado correlação positiva entre concentração de CSA na saliva estimulada e a extensão do crescimento gengival, enquanto outros não evidenciaram esta correlação (KING¹², 1993).

Estes achados conflitantes podem estar ligados ao fato da placa dental agir como um reservatório potencial para a CSA, que seria liberada pela ação do escoamento estimulado. Esta hipótese é suportada pelo achado de concentrações de Ciclosporina nas placas dentais mais elevadas que aquelas encontradas no sangue ou outros tecidos (SEYMOUR¹, 1996).

No diagnóstico diferencial merecem ser incluídos a leucemia, alguns processos proliferativos não neoplásicos (ex. granuloma piogênico, lesão periférica de células gigantes, papiloma e condiloma acuminado). Justifica-se a realização de biópsia para dirimir estas dúvidas.

Tabela 1: Medicamentos que podem causar Hiperplasia gengival medicamentosa

| Drogas | Indicação | Nome comercial |
|--------|-----------|----------------|
|--------|-----------|----------------|

| | | |
|----------------------|----------------------------------|---------------------|
| Fenítotina | Anticonvulsivante | Dilantina® |
| Divalproato de Sódio | Anticonvulsivante | Depakene® |
| Ciclosporina | Imunodepressor | Sandimmun®; Adalat® |
| Nifedipina | Bloqueadores dos canais de sódio | Procardia® |
| Diltiazem | usados no tratamento | Cardizen® |
| Verapamil | de angina e como antiarrítmicos | Calan®; Isoptin® |
| Amiodipina | | Norvasc® |
| Nicardipina | | Amplion® |

Fonte: Dicionário de especialidades farmacêuticas: DEF 2002/03

RELATO DO CASO

Paciente A.B.L, de 57 anos, Brasileiro, natural de Lagoa do Mato – Paraíba, estado civil casado, do gênero masculino, deu entrada na clínica escola de odontologia do UNIESP na disciplina de Estomatologia com queixa principal de sangramento gengival. Segundo informações colhidas (SIC) no seu prontuário histórico de ausência de diagnóstico após consulta odontológica em outras instituições, a história médica relatou ser portador de doença renal crônica, hipertensão, submetendo-se ao uso dos fármacos: furosemida®, ranitina®, ciclosporina® e captopril®.

Ao exame clínico, observou-se aumento do tecido gengival de superfície granulada com lobulações envolvendo o

terço médio dos incisivos inferiores, mobilidade dentária e perda óssea. Paciente ex-tabagista no qual deixou de fumar há 15 anos, ex-etilista, já foi usuário de drogas (maconha, cola, lolô), no seu exame físico extrabucal não se constatou nenhuma anormalidade, na sua avaliação intrabucal apresentou língua saburrosa, apresentando no seu odontograma apenas a presença de 9 elementos dentários na sua arcada inferior mandíbula (31 a 34 – 41 a 45).

Foi elaborado o plano de tratamento do paciente sendo encaminhado para as clínicas de Radiologia, Periodontia. Podendo se fazer uma hipótese diagnóstica (diagnóstico clínico): apresenta Hiperplasia Gengival Medicamentosa

por uso das drogas Nifedipina®,
Ciclosporina®.



Figura 1: Arcada superior mostrando retração gengival nos dentes anteriores.



Figura 2: Retração gengival nos dentes anteriores com espaçamento entre os elementos dentários.



Figura 3: Hiperplasia gengival na região anterior inferior.



Figura 4: Região dos elementos anteriores inferiores eritematosa, com aumento de volume gengival.

Diante do diagnóstico da hiperplasia gengival medicamentosa deve-se esclarecer o paciente quanto à etiologia da doença e opção de tratamento, como a gengivoplastia, alertando para possibilidade iminente de recidiva. Bem como, orientar o paciente a procurar o médico para realização de revisão das medicações ingeridas. É relevante o reconhecimento das alterações locais de ordem sistêmica, e procurar, através de uma anamnese bem realizada e dirigida, observar a relação causa-efeito.

Paciente se encontra em acompanhamento médico sendo ele por profissionais especialistas nas áreas de: nefrologista, cardiologista, e por cirurgião-dentista para a preservação de sua saúde bucal.

DISCUSSÃO

Apesar de extensivos estudos de mais de meio século e de cerca de mais de 1500 artigos publicados, a patogenia da hiperplasia gengival induzida por drogas ainda permanece incerta e parece ser de natureza multifatorial, estando mais fortemente relacionada a fatores genéticos, às variáveis farmacológicas e às alterações inflamatórias induzidas pela placa (SEYMOUR et al¹1996).

A maioria dos autores concorda que um programa de higiene oral atua positivamente sobre a hiperplasia gengival induzida por ciclosporina, diminuindo o grau de inflamação, sangramento e dor, mas mostra-se impotente na diminuição do crescimento gengival (STEPHEN;¹³1998).

Na boca, o aumento do volume gengival é uma das ações deletérias mais freqüentes do uso de imunossuppressores, notando-se entre os pacientes afetados distribuição caprichosa das papilas

acometidas, intercalando regiões de gengiva conservada (THOMASON;¹⁴ 1996).

O tratamento e prevenção da hiperplasia gengival permanecem ainda insatisfatórios. A recidiva é frequente e muitas vezes os pacientes sofrem contínuas cirurgias. A hiperplasia gengival pode provocar problemas de estética, de fala e de função. O entendimento da patogenia desta alteração é fundamental para resolver estes problemas.

CONCLUSÃO

Em razão da grande variação nas respostas adversas manifestadas nos tecidos moles intrabuciais, é importante que os profissionais da saúde reconheçam essas alterações procurando através de uma anamnese bem realizada e dirigida observar uma possível relação de causa-efeito.

O Paciente foi submetido a uma proervação, onde na clinica escola de odontologia do UNIESP, vem sendo realizado seus possíveis tratamentos e acompanhando a evolução do paciente de forma remota.

REFERÊNCIAS

SEYMOUR, RA; Thomason JM, Ellis JS. *The pathogenesis of druginduced*

gingival overgrowth. J Clin Periodontol Mar 1996; 23(3 Pt 1):165-75.

WRIGHT, JM. *Manifestações bucais das reações das drogas. In: Clínicas Odontológicas da América do Norte*. Farmacoterapia. Trad. Catach C, Gutemberg C. São Paulo: Roca; 1985. Cap.10, p.149-164.

MARCUCCI, G. *Fundamentos de Odontologia Estomatologia*. São Paulo: Editora Guanabara Koogan; 2005.

HAREL-RAVIV M, Eckler M, Lalani K, Raviv E, Gornitsky M. Nifedipineinduced gingiva l hyperpl a s i a . *A comprehensive review and analysis*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod Jun 1995; 79(6) :715-22.

BUTLER, RT; Ka lkwa r f KL , Ka ldahl WB. *Drug- induced gingiva l hyperplasia: phenytoin, cyclosporin and nifedipine*. J Am Dent Assoc 1987; 144:56-60.

BACKMAN N, Holm AK, Hanstrom L, Blomquist HK, Heijbel J, Safstrom G. *Folate treatment of diphenylhydantoin-induced gingival hyperplasia*. Scand J Dent Res Jun, 1989; 97(3):222-32.

NEVILLE, B. W. et al. *Patologia oral e maxilo facial*. Rio de Janeiro : Editora Guanabara Koogan., 2004.

CALNE RY, Thiru S, McMaster P, Cradock GN, White DJG, Evans DB, et al. *Cyclosporine A in patients*

receiving renal allografts from cadaver donors. Lancet 1978; 1:1323-7.

KAHAN BD. **Cyclosporine.** N Engl J Med 1989; 321: 1725-38.

MARSHALL RI, Bartold MD. **A clinical review of drug - induced gingival overgrowth.** Aust Dent J 1999; 44:219-32.

MCGAW WT, Lam S, Coates J. **Cyclosporine-induced gingival overgrowth: correlation with dental plaque scores, gingivitis scores, and cyclosporine levels in serum and saliva.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987; 64: 293-7.

KING GN, Fullinfaw R, Higgins TS, Walker RJ, Francis DMA, Wiesenfeld D. **Gingival hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporine A and calcium antagonists.** J Clin Periodontol 1993; 20:286-93.

STEPHEN J Meraw, DDS, Phillip J Sheridan, DDS. **Medically induced gingival hyperplasia.** Mayo Clin Proc 1998; 73:1196-99

THOMASON JM, Kelly PJ, Seymour RA. **The distribution of gingival overgrowth in organ transplant patients.** J Clin Periodontol 1996;23:367-71