



Associação Brasileira de Epilepsia (ABE)
Filiada ao International Bureau for Epilepsy

Hiperplasia Gengival Medicamentosa – Parte I

Jayro Guimarães Junior¹

Departamento de Estomatologia, Faculdade de Odontologia da USP

RESUMO

Introdução: A hiperplasia gengival pode ser causada por alguns medicamentos, entre os quais a fenitoína. Torna-se importante a prevenção, o diagnóstico precoce e o seguimento de pessoas com epilepsia por profissional da área odontológica. **Objetivo:** O presente artigo tem o propósito de discutir os aspectos etiológicos, clínicos e terapêuticos da hiperplasia gengival medicamentosa. **Metodologia:** Revisão da literatura. **Resultados:** A necessidade de aliar o tratamento odontológico ao tratamento medicamentoso é enfatizada como forma de prevenir e/ou minimizar a hiperplasia gengival medicamentosa conseqüente à ação farmacológica de algumas drogas e fatores irritantes localizados nos tecidos dentais e periodontais.

Unitermos: estomatologia, hiperplasia gengival, crescimento gengival induzido quimicamente.

ABSTRACT

Drug induced gingival hyperplasia – Part I

Introduction: Gingival hyperplasia may be caused by some drugs including phenytoin. There are very important factors in this area, including prevention, early diagnosis, and follow-up of people with epilepsy by an specialist in odontological area. **Objective:** The aim of this paper is to discuss the etiology, clinical and therapeutic aspects of drug induced gingival hyperplasia. **Methodology:** Literature review. **Results:** The need to combine dental and drug treatment is emphasized as a way to prevent and/or minimize drug induced gingival hyperplasia due to pharmacological action of some drugs, as well as, local dental and periodontal irritants.

Key words: oral medicine, gingival hyperplasia, drug induced gingival overgrowth.

INTRODUÇÃO

A hiperplasia gengival medicamentosa (HGM) (ou hiperplasia gengival secundária ao uso de drogas) foi descrita pela primeira vez no início dos anos sessenta e, por

estar presente em crianças com epilepsia que recebiam fenitoína ou dilantina, foi, durante muito tempo, chamada de hiperplasia gengival dilantínica. Nos anos oitenta percebeu-se que a ciclosporina, utilizada em transplantes de órgãos e em pacientes com psoríase, desde 1984, e nu-

¹ Doutor. Professor da Disciplina de Semiologia, Departamento de Estomatologia, da Faculdade de Odontologia da USP. Especialista em Estomatologia.

Received Jan 18, 2007; accepted Feb 16, 2007.

merosos bloqueadores de canal de cálcio, usados no tratamento da hipertensão, apresentavam quadro clínico semelhante, principalmente a nifedipina, empregada desde 1978. Esta última, associada à ciclosporina em pacientes transplantados renais e hipertensos, mostrou ter um efeito cumulativo na produção de HGM. Após isso, a hiperplasia gengival dilatânica, a primeira descrita, passou a ser apenas uma das HGM.⁽¹⁾

Silverman et al. lembram que a fibrose causada pela ciclosporina não se limita à gengiva, mas, também, afeta os tecidos renais, pulmonar e retroperitoneal.⁽²⁾ Miller & Damm (1992) encontraram HGM em pacientes que usavam verapamil,⁽³⁾ Fattore et al. (1991), nos que usavam diltiazem.⁽⁴⁾ Tais achados são mais raros do que os encontrados em usuários de nifedipina. A fenitoína interage com subtipos de fibroblastos suscetíveis, a ciclosporina afeta o metabolismo destas células e a nifedipina pontencializa o efeito desta última reduzindo a síntese protéica das mesmas células.

Tornou-se, a partir de então, importante identificar os pacientes de risco para instituir-se estratégias preventivas.⁽⁵⁾

EPIDEMIOLOGIA

A epidemiologia da HGM ainda precisa ser melhor estudada. A prevalência atribuída à ciclosporina é de cerca de 25%, à fenitoína é de 15 a 50% e aos bloqueadores de canais de cálcio é de 10 a 20%. Daley et al. (1986) encontraram HGM, pelo menos discreta, em 75% dos pacientes que usavam ciclosporina.⁽⁶⁾ Barak et al. (1987) notaram a HGM com expressão clínica variável em todos os 34 pacientes que usavam nifedipina.⁽⁷⁾ Nem todos os pacientes com mau estado de saúde bucal desenvolvem HGM.

A HGM costuma ser mais bem notada após três a seis meses de uso dos medicamentos. De forma geral, não há predileção por etnias, gêneros e faixas etárias, entretanto, já foi citada uma predileção pelo sexo masculino em HGM induzida por antagonistas de canais de cálcio e por pacientes jovens em HGM induzida pela fenitoína. Daley et al. (1986) encontraram esta predileção em pacientes jovens sob uso de ciclosporina.⁽⁶⁾

ETIOFISIOPATOGENIA

A etiofisiopatogenia ainda não está totalmente esclarecida, mas, muito provavelmente, ela é multifatorial. Conhecem-se alguns fatores de risco adicionais aos medicamentos já descritos, que são difíceis de separar do efeito medicamentoso propriamente dito: estado da boca antes da administração do medicamento, perda prematura de dentes, gengivite, geralmente associada com má educação sobre higiene bucal, presença local de biofilme bacteriano

capaz de causar inflamação e de servir de reservatório das drogas, periodontite e profundidade das bolsas periodontais, suscetibilidade às drogas dos fibroblastos e ceratinócitos, número de células de Langerhans processando e apresentando antígenos, severidade da doença de base, alteração do metabolismo do cálcio e dosagem e tempo de uso dos medicamentos.

Hassel et al. (1976) demonstraram que os fibroblastos dos tecidos crescidos exibem um nível de síntese protéica aproximadamente duas vezes maior que os tecidos obtidos de indivíduos-controle sem epilepsia ou com epilepsia que tomavam fenitoína, mas não apresentavam HGM.⁽⁸⁾ Vinte por cento das proteínas sintetizadas pelos tecidos afetados era colágeno, contra somente 11% nos controles. Esta indução na síntese protéica persistia nas células replicada *in vitro*, mesmo na ausência do medicamento.

Lucas et al. (1985) verificaram, no microscópio eletrônico, a presença de numerosos grânulos secretórios no citoplasma de fibroblastos de gengiva de pacientes usuários de nifedipina.⁽⁹⁾ Butler et al. (1987) afirmam que deve haver uma metabolito similar das várias drogas capaz de causar esses efeitos clínicos.⁽¹⁰⁾ Sooriyamoorthy et al. (1990) consideram os hormônios andrógenos importantes na etiologia da HGM.⁽¹¹⁾ Brown et al. (1991) apontam o aumento das glicosaminas sulfatadas, das imunoglobulinas, do fator de crescimento epitelial, da ruptura do fluxo de cálcio e sódio nos fibroblastos e a deficiência de ácido fólico e da ativação da colagenase.⁽¹²⁾

Seymour et al. (1996) consideram que não há uma teoria etiológica capaz de explicar a ação das três classes de medicamentos implicados (ciclosporina, fenitoína e bloqueadores de canais de cálcio) e que fatores genéticos capazes de produzir heterogenicidade dos fibroblastos, e farmacocinéticas variáveis também estejam implicados.⁽¹³⁾

Saito et al. (1996) fizeram estudos imunistoquímicos em HGM produzida por fenitoína e nifedipina e sugerem que os aumentos da síntese de fator de crescimento tecidual beta, de fator de crescimento básico de fibroblastos, seus receptores e glicosaminoglicanas heparan sulfato estejam envolvidos.⁽¹⁴⁾ Iacopino et al. (1997) indicam que a apresentação clínica dos tecidos gengivais hiperplasiados e inflamados está associada com fenótipos específicos de macrófagos que expressam a citocina IL-1 beta nos tecidos ou o fator de crescimento derivado de plaquetas (PGDF).⁽¹⁵⁾ Saito et al. (1999) afirmam que a expressão da proteína p53 na HGM sugere que a patogênese desta doença esteja envolvida com alterações no DNA.⁽¹⁶⁾

ASPECTOS CLÍNICOS

Segundo Hassesian et al. (2003), a instalação da HGM em indivíduos suscetíveis é insidiosa.⁽¹⁾ A doença é assin-

tomática, exceto se houver inflamação capaz de provocar ulceração e alguma dor. O crescimento gengival difuso tem expressão variável, podendo cobrir todos os dentes e provocar abalamento e mobilidades destes. A hiperplasia é mais evidente nas faces vestibulares dos dentes e nos espaços interdentais. A cor da gengiva varia entre normal e hiperemiada.

O crescimento pode ser minimizado, uma vez controlados os fatores irritantes locais. Isto tem sido demonstrado perfeitamente na HGM provocada por bloqueadores de canais de cálcio. A HGM induzida pela ciclosporina poder sofrer involução uma vez abandonado o medicamento. Daley et al. (1986) seguiram 21 pacientes que usavam este medicamento por um a 18 meses após a cessação da terapêutica e encontraram reversibilidade da HGM.⁽⁶⁾

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

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.

HISTOPATOLOGIA

O histopatológico da HGM mostra aumento de colágeno, acantose epitelial com aumento das papilas delomórficas e um infiltrado inflamatório crônico. O excesso está mais no colágeno da matriz extracelular do que nos fibroblastos. Diante disto, pode-se inferir que o termo hiperplasia pode não ser o mais adequado. Barak et al. (1987) não conseguiram notar diferenças na histopatologia da HGM produzida pela nifedipina e na induzida pela fenitoína.⁽⁷⁾

TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Nishikawa et al. (1991) afirmam que um prolongado controle do biofilme dental e a remoção cirúrgica da hiperplasia resultam em progresso satisfatório sem a necessidade de descontinuar a medicação, o que sugere uma gengivite pré-existente e que a substituição da nifedipina por outra droga resulta em cura da hiperplasia.⁽¹⁷⁾ Kantarci et al. (1999) sugerem que a raspagem e polimento coronaradicular dos dentes pode evitar a necessidade de tratamento cirúrgico das hiperplasias causadas pela ciclosporina.⁽¹⁸⁾

O controle dos fatores bucais locais é imprescindível. Não se sabendo nunca *a priori* quem terá ou não HGM, parece-nos razoável que o paciente deve ser enviado ao cirurgião-dentista, antes de iniciar o tratamento medicamentoso ou o mais breve possível, que começará pelo tratamento periodontal básico e pelas instruções ao paciente

sobre os cuidados com a higiene bucal, associados ou não a anti-sépticos. Se, apesar disto ocorrer a HGM, aquele profissional ainda programará a raspagem, curetagem e polimento dental e periodontal, antes de iniciar a remoção das hiperplasias que poderá ou não ser necessária. Este procedimento, entretanto, será inevitável se o paciente se apresentar no consultório odontológico com HGM exuberante.

CONCLUSÃO

A HGM pode ser um dos efeitos colaterais do uso de alguns medicamentos, entre os quais a fenitoína. Não se podendo prever quando ele ocorrerá ou não, o paciente será beneficiado se houver um trabalho interprofissional onde o médico se associa ao cirurgião-dentista. Este último evitando a presença de fatores irritativos intrabucais e educando e acompanhando o paciente pode minimizar ou evitar a incidência da HGM.

REFERÊNCIAS

- Hassessian A, Marcucci G, Guimarães Júnior J. Frequência da hiperplasia gengival medicamentosa em 48 pacientes tratados com nifedipina. *Revista Abo Nacional* (Rio de Janeiro). 2003; 11:28-32.
- Silverman Jr S, Eversole LR, Truelove EL. *Fundamentos de medicina oral*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 234.
- Miller CS, Damm DD. Incidence of verapamil-induced gingival hyperplasia in a dental population. *J Periodontol*. 1992; 63:453-6.
- Fattore L, Stablein M, Bredfeldt G, Semla T, Moran M, Doherty-Greenberg JM. Gingival hyperplasia: a side effect of nifedipine and diltiazem. *Spec Care Dentist*. 1991; 11:107-9.
- Seymour RA, Smith DG. The effect of a plaque control program on the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival changes. *J Clin Periodontol*. 1991; 18:107-10.
- Daley TD, Wysocki GP, Day C. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1986; 62:417-21.
- Barak S, Engelberg IS, Hiss J. Gingival hyperplasia caused by nifedipine. *Histopathologic findings*. *J Periodontol*. 1987; 58: 639-42.
- Hassell TM, Page RC, Narayanan AS, Cooper CG. Diphenylhydantoin (dilantin) gingival hyperplasia: Drug-induced abnormality of connective tissue. *Proceedings of the National Academy of Sciences PNAS*. 1976; 73:2909-12.
- Lucas RM, Howell LP, Wall BA. Nifedipine-induced gingival hyperplasia. A histochemical and ultrastructural study. *J Periodontol*. 1985; 56:211-5.
- Butler RT, Kalkwarf KL, Kaldahl WB. Drug-induced gingival hyperplasia: phenytoin, cyclosporine, and nifedipine *J Am Dent Assoc*. 1987; 14:56-60.
- Sooriyamoorthy M, Gower DB, Eley BM. Androgen metabolism in gingival hyperplasia induced by nifedipine and cyclosporin. *J Periodontol Res*. 1990; 25:25-30.
- Brown RS, Beaver WT, Bottomley WK. On the mechanism of drug-induced gingival hyperplasia. *J Oral Pathol Med*. 1991; 20: 201-9.
- Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*. 1996; 3Pt1: 165-75.
- Saito K, Mori S, Iwakura M, Sakamoto S. Immunohistochemical localization of transforming growth factor beta, basic fibroblast

- growth factor and heparan sulphate glycosaminoglycan in gingival hyperplasia induced by nifedipine and phenytoin. J Periodontol Res. 1996; 31:545-55.
15. Iacopino AM, Doxey D, Cutler CW, Nares S, Stoeber K, Fojt J, Gonzales A, Dill RE. 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.
 16. Saito K, Mori S, Tanda N, Sakamoto S. Expression of p53 protein and Ki-67 antigen in gingival hyperplasia induced by nifedipine and phenytoin. J Periodontol. 1999; 70:581-6.
 17. Nishikawa S, Tada H, Hamasaki A, Kasahara S, Kido J, Nagata T, Ishida H, Wakano Y. Nifedipine-induced gingival hyperplasia: a clinical and *in vitro* study. J Periodontol. 1991; 62:30-5.
 18. Kantarci A, Cebeci I, Tuncer O, Carin M, Firatli E. Clinical effects of periodontal therapy on the severity of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. J Periodontol. 1999; 70:587-93.



Associação Brasileira de Epilepsia – ABE

Rua Botucatu, 740 – Vila Clementino – CEP 04023-900 – São Paulo – SP – Brasil
Fone: (11)5549-3819 – E-mail: abe@epilepsiabrasil.org.br – www.epilepsiabrasil.org.br