

UNIVERSIDADE TIRADENTES
CURSO DE ODONTOLOGIA

CRESCIMENTO GENGIVAL INDUZIDO POR DROGAS

Trabalho de conclusão de curso apresentado à coordenação do Curso de Odontologia da Universidade Tiradentes como parte dos requisitos para obtenção do grau de bacharel em Odontologia

Bianka Brito Neves
Roseane Ramos Bomfim
Tânia Maria Vieira Fortes

ARACAJU/SE
JUNHO 2008

Bianka Brito Neves
Roseane Ramos Bomfim

CRESCIMENTO GENGIVAL INDUZIDO POR DROGAS

Aracaju, 16 / 06 / 2008

Trabalho de conclusão de curso apresentado à coordenação do
Curso de Odontologia da Universidade Tiradentes como parte dos
requisitos para obtenção do grau de bacharel em Odontologia

Tania Maria Vieira Fortes – orientadora (presidente)
UNIT

Eleonora Bandolim Martins – 1ª examinadora
UNIT

Gabriela Alessandra da Cruz – 2ª examinadora
UFS

“Quando o céu está prestes a confiar uma grande missão ao homem, primeiro exercita sua mente com sofrimento, e seus nervos e ossos com a fadiga. Expõe seu corpo á fome e o sujeita á extrema maneira, estimula seu espírito, fortalece sua natureza e supre suas deficiências”.

Mencius
Filósofo chinês

Agradecimentos

A Deus, por ter nos dado a permissão para que fosse possível chegar a realizar este sonho.

As nossas famílias que tanto nos apoiou.

A instituição que proporcionou a experiência vital para a realização desse trabalho de graduação.

A nossa orientadora Tânia Fortes pela dedicação e paciência.

ARTIGO CIENTÍFICO

CRESCIMENTO GENGIVAL INDUZIDO POR DROGAS

CRESCIMENTO GENGIVAL INDUZIDO POR DROGAS

Bianka Brito NEVES; Roseane Ramos BOMFIM;

Tania Maria Vieira FORTES

Resumo

O crescimento gengival pode ser causado pelo uso de drogas como ciclosporina que é um imunossupressor, fenitoína que é um anticonvulsivante e nifedipina que é um bloqueador dos canais de cálcio, podendo interferir na fonética, dificultar a mastigação, alterar o aspecto estético e criar problemas na realização da higienização. A presença de fatores de risco como o biofilme dental pode exacerbar o volume gengival, que costuma aparecer com três a seis meses de uso dos medicamentos, não tendo predileção por etnias, gêneros e faixas etárias. O tratamento está baseado na prevenção do biofilme dental, remoção dos fatores irritativos locais e cirurgia periodontal para remoção da hiperplasia gengival. O presente trabalho tem por objetivo realizar uma revisão de literatura sobre os efeitos destas drogas na gengiva.

PALAVRAS-CHAVE

Ciclosporina, fenitoína, nifedipina, crescimento gengival

Graduanda em Odontologia pela Universidade Tiradentes; Aracaju/SE.

Graduanda em Odontologia pela Universidade Tiradentes; Aracaju/SE.

Mestre em Patologia Oral, Professora Titular de Periodontia, Clínica Integrada e Estágio Supervisionado II do Curso de Odontologia da Universidade Tiradentes; Aracaju/SE.

ABSTRACT

Gingival hyperplasia may occur due to the use of drugs such as cyclosporine, which is an immunosuppressant, phenytoin, an anticonvulsant, and nifedipine which is a calcium channels' blocking agent, and it could interfere on phonetics, mastication, change the esthetic aspect, and makes cleansing difficult. The presence of risky factors such as biofilm may exacerbate gingival volume, which usually appears within three to six months of drug use, and it does not have predilection upon ethnic groups, genders, and age groups. The treatment is based on biofilm prevention, removal of local irritative factors, and periodontal surgery to remove gingival hyperplasia. This present study aims at realizing a literature review about these drug's effects on gingiva.

KEY-WORDS

Cyclosporine, phenytoin, nifedipine, gingival hyperplasia.

INTRODUÇÃO

Algumas drogas administradas a níveis sistêmicos podem alterar os tecidos periodontais, modificando a resposta inflamatória e imunológica dos mesmos, principalmente da gengiva, levando à hiperplasia gengival (VIEIRA et al., 2001).

A primeira droga associada com as alterações gengivais foi a fenitoína, descrita pela primeira vez no início dos anos sessenta, utilizada em pacientes com distúrbios neurológicos. Nos anos oitenta percebeu-se que a ciclosporina, utilizada em transplantes de órgãos e os bloqueadores de canal de cálcio, usados no tratamento da hipertensão, apresentavam quadro clínico semelhante.

Atualmente, novo estudo tem relatado uma opção para substituição dessas drogas por outras mais potentes, mas com poucos efeitos secundários na gengiva (SEKIGUCHI et al., 2006).

REVISÃO DE LITERATURA

O periodonto de proteção é composto pela gengiva, que na sua normalidade possui coloração rósea coral, podendo apresentar pigmentação melânica, em casos de pacientes da raça negra. A gengiva marginal apresenta-se como um colarinho que contorna a região cervical do dente, formando o sulco gengival que é uma fenda rasa, delimitada pela superfície dentária, pelo epitélio sulcular que reveste a margem interna da gengiva e pelo epitélio juncional; a gengiva inserida é firme e resiliente, com textura pontilhada; a gengiva interdental preenche o espaço interproximal até o ponto de contato do dente (ITOIZ e CARRANZA, 2004).

Um aumento de volume gengival pode ser chamado de hiperplasia gengival quando ocorre um aumento do número de células em um órgão ou tecido e a hipertrofia gengival refere-se a um crescimento no tamanho das células. A hiperplasia e a hipertrofia estão bem correlacionadas e, muitas vezes, se desenvolvem lado a lado (KUMAR, ABBAS e FAUSTO, 2005). Esta alteração pode se limitar a uma área ou envolver várias regiões (LINS et al., 2005) e pode ocorrer com o uso de vários tipos de agentes terapêuticos (LIN et al., 2007).

A fibromatose gengival é um termo genérico usado para identificar aumento volumétrico gengival, progressivo e lento, causado por um crescimento excessivo de colágeno do tecido conjuntivo fibroso gengival (NEVILLE, 2004), não apresentando características inflamatórias e nem neoplásicas. A fibromatose gengival hereditária é uma condição rara que pode ocorrer como uma doença isolada ou como parte de uma síndrome ou de uma anomalia cromossômica (HÄKKINEN e CSISZAR, 2007).

Os aumentos gengivais ou crescimento gengival exagerado (CARRANZA e HOGAN, 2004) podem ser decorrentes de reações teciduais a estímulos

idiopáticos, patológicos e farmacológicos (SPOLIDORIO, GONZAGA e SPOLIDORIO, 2000), como também de origem genética, medicamentosa ou inflamatória, sendo esta última considerada uma característica comum da doença gengival (CARRANZA e HOGAN, 2004; BENEDITTO et al., 2004), como estar associado a fatores hormonais (adolescência e gravidez) e também portadores de leucemia (RIQUEIRA, 1986).

O crescimento gengival que pode afetar tanto a maxila quanto a mandíbula pode ser intensificado pelo contato com determinados irritantes como constante presença do biofilme dental, cálculo dentário, restauração com excesso e aparelhos ortodônticos (FLORIO, TFOUNI e ALMEIDA, 2004).

A presença do biofilme dental proveniente de uma higiene bucal deficiente, associado aos componentes farmacológicas dos medicamentos envolvidos é considerada um dos fatores etiológicos do aumento gengival (LINS et al., 2005).

O aumento gengival excessivo costuma aparecer com três a seis meses de uso dos medicamentos, não tendo predileção por etnias, gêneros e faixas etárias (GUIMARÃES JR, 2007).

A patogenia do aumento gengival pode estar relacionada com fatores como idade, predisposição genética, variáveis farmacocinéticas, alterações inflamatórias e imunológicas induzidas pelo biofilme dental e ativação de fatores de crescimento, interferindo no início e na severidade da alteração (VIEIRA et al., 2001).

A alteração do crescimento gengival está associada ao acúmulo de biofilme dental bem como ao tempo de duração, de ingestão da droga, à susceptibilidade individual e a predisposição genética, além de fatores hormonais. No entanto, o papel do biofilme dental na etiopatogenia do crescimento gengival induzido por drogas ainda permanece contraditório, embora uma higiene bucal adequada seja um fator primordial para o controle dessa patologia (LINS et al., 2005).

O crescimento gengival poderá repercutir em alterações na erupção dentária, maior predisposição à cárie, xerostomia, dores na articulação temporomandibular, criar problemas de fala por interferir na fonética, dificultar a mastigação, alterar o aspecto estético e criar problemas na realização da higienização (FLORIO, TFOUN e ALMEIDA, 2004).

Clinicamente, o crescimento gengival inicia-se com um aumento nodular e indolor nas regiões das papilas interdentais, podendo coalescer para as margens gengivais vestibulares e linguais, desenvolver uma massa tecidual, cobrir considerável porção das coroas e pode interferir na oclusão. O tecido pode apresentar um aspecto nodular e sua coloração depende do grau de inflamação do tecido (SANTOS, CARVALHO e POCHAPSKI, 2001; CARRANZA e HOGAN, 2004).

O aumento gengival pode começar recobrando uma ou duas papilas interdentais, que apresentam aumento do pontilhado, e por fim, uma superfície áspera ou granulada com lóbulos, com pouco envolvimento da área da gengiva inserida. A área mais afetada é a superfície vestibular dos dentes anteriores (BENEDITTO et al., 2004).

O tratamento do aumento gengival está baseado na prevenção do biofilme dental, com uma conscientização dos hábitos de higiene oral, além da remoção dos fatores irritativos locais. Em casos onde houve um crescimento gengival exagerado e não houve uma prevenção adequada, opta-se por um tratamento mais rigoroso, como uma cirurgia periodontal para remoção da hiperplasia gengival, lembrando sempre que pode ocorrer uma recidiva, caso não haja a realização adequada dos hábitos de higienização (SERIGHELLI, 2007).

Camargo et al. (2000) afirmaram que como primeira opção de tratamento, deve-se verificar a possibilidade de descontinuidade na administração do medicamento ou de modificá-la, sempre levando em consideração um

procedimento multidisciplinar; caso o método não seja efetivo, deve ser realizado tratamento cirúrgico que pode ser gengivectomia ou retalho periodontal. Sempre deve ser feita reavaliações porque pode ocorrer recidiva.

Segundo Carranza e Hogan (2004) os vários tipos de aumento gengival podem ser classificados de acordo com seus fatores etiológicos e mudanças patológicas, em:

I - Aumento inflamatório:

A - Crônico

B - Agudo

II - Aumento induzido por drogas

III - Aumentos associados a condições | doenças sistêmicas

A - Aumento condicionado: gravidez, puberdade, deficiência de vitamina C, gengivite plasmocitária, aumento condicionado não-específico (granuloma piogênico)

B - Doenças sistêmicas causando aumento gengival: leucemia, doenças granulomatosas (granulomatose de Wegener, sarcoidose e outras)

IV - Aumento neoplásico (tumores gengivais):

A - Tumores benignos

B - Tumores malignos

V- Falso aumento.

Ao se utilizar o critério de localização e distribuição, o aumento gengival é descrito por Fermin e Hogan (2004) como a seguir:

I - Localizado: limitado à gengiva adjacente a um único dente ou grupo de dentes;

II - Generalizado: envolve a gengiva de toda a boca;

III - Marginal: confinado à gengiva marginal;

IV - Papilar: confinado à papila interdental;

V - Difuso: envolvendo a gengiva marginal, inserida e a papila;

VI - Discreto: um crescimento semelhante a um tumor, sésil ou pediculado e isolado.

Quando se leva em conta o grau de aumento gengival, Fermin e Hogan (2004) assim o classifica:

Grau 0: sem sinais de aumento gengival;

Grau I: aumento confinado à papila interdental;

Grau II: aumento envolvendo papila e gengiva marginal;

Grau III: aumento cobrindo três quartos ou mais da coroa.

1 MEDICAMENTOS QUE PODEM INDUZIR HIPERPLASIA GENGIVAL

O crescimento gengival induzido por drogas apresenta aumento de tecido com dois componentes: o fibrótico, causado pela droga, e o inflamatório, induzido pela presença do biofilme dental (CAMARGO et al, 2000).

A ciclosporina, a fenitoína e a nifedipina são exemplos de drogas amplamente utilizadas em nível sistêmico, podendo gerar repercussão nos tecidos periodontais, em particular, um aumento do volume na gengiva, sendo assim chamado de crescimento gengival induzido por drogas (FERMIN e HOGAN, 2004; LINS et al., 2005).

1.1 CICLOSPORINA:

A ciclosporina A (CsA) é uma droga imunossupressora, usada com grande extensão em pacientes que realizaram cirurgias de transplantes de rim, coração ou fígado, para prevenir a rejeição dos transplantes (AUAD e QUIRINO, 2000). É usada também em doenças auto-imunes como a diabetes mellitus insulino dependente e outras (SERIGHELL, 2007).

Seu mecanismo de ação é incorreto, porém a ciclosporina tem a capacidade de inibir a proliferação dos linfócitos T, ou por antígenos ou mitógenos. A ciclosporina atua na diminuição da atividade dos linfócitos T helper, é uma

toxicidade natural das células Killer, exercendo então este efeito inibidor dos linfócitos T, interferindo com a compreensão cálcio iônica intracelular das células T menos afetadas, gerando uma rede de desequilíbrio, favorecendo a supressão (SERIGHELLI, 2007).

Apesar de ser uma droga de primeira escolha na linha terapêutica, vários efeitos colaterais têm sido atribuídos ao seu uso, entre eles, a hiperplasia gengival (AUAD e QUIRINO, 2000). Foi verificado por Ramalho et al. (2003) que a prevalência de hiperplasia gengival induzida por ciclosporina varia em diversos estudos, podendo chegar a 85%, dependendo do critério utilizado para seu diagnóstico.

Histologicamente, o crescimento gengival induzido pela ciclosporina está associado a um aparente fibroblasto, redundando o aumento dos elementos colagenosos, espessamento do epitélio e inflamação secundária (ROSE et al., 2002).

Há evidências de que o risco maior de hiperplasia gengival para quem é usuário de ciclosporina está em pacientes mais jovens, principalmente adolescentes (devido ao crescimento hormonal) e em pacientes com fatores de risco, sendo os mais comuns o biofilme dental, os cálculos, os aparatos ortodônticos e os respiradores bucais (SERIGHELLI, 2007).

O tratamento da hiperplasia gengival está na redução do índice de biofilme e quando possível, na diminuição pelo médico da dosagem da ciclosporina, desencorajando assim o crescimento gengival associado ao uso da droga; após estes procedimentos, será avaliada a necessidade de cirurgia (ROSE et al., 2002).

A cirurgia gengival, tipo gengivectomia, é o tratamento de escolha para a correção do crescimento gengival. Além das técnicas cirúrgicas tradicionais, o laser também vem sendo utilizado para excisão gengival. Além disso, outras

estratégias têm sido investigadas para reduzir este efeito colateral e também a reincidência do quadro, através da utilização de outros medicamentos de uso tópico e sistêmico. Antibióticos como metronidazol e azitromicina são utilizados nos quadros de crescimento gengival induzido por ciclosporina, para evitar a severidade da condição ou prevenir a recorrência após a cirurgia. Estudos clínicos têm indicado que a azitromicina parece ser mais efetiva do que o metronidazol (SEYMOUR, 2007).

Uma opção para evitar o aumento gengival em pacientes transplantados é o uso de uma nova droga imunossupressora, usada como alternativa ao uso da ciclosporina, o tacrolimus (FK506), mais potente que a CsA e que, segundo os estudos recentes, parece não estar associado ao crescimento gengival (SEKIGUCHI et al., 2006).

O tacrolimus é um antibiótico macrolídeo, descoberto em 1984, com mecanismo de ação semelhante ao da ciclosporina, pois inibe a ativação do linfócito T. Essa droga é capaz de suprimir as respostas imunológicas humoral e celular. Pode ser usado via endovenosa na dose de 0,05 – 0,15 mg/kg/d contínuo ou em intervalos curtos, ou via oral na dose de 0,3 mg/kg/d, porém a absorção é errática. A meia vida é de 11 h, sendo a metabolização hepática. A toxicidade também é semelhante à CSA (AUAD, 2002; SEKIGUCHI et al., 2006).

Ainda são necessários mais estudos clínicos controlados para avaliar as possíveis alterações gengivais de indivíduos sob utilização de tacrolimus, visando um melhor conhecimento dos efeitos colaterais desta droga imunossupressora. Apesar disso, pode-se concluir que a ocorrência e a severidade do crescimento gengival induzido pelo tacrolimus quando ocorre são menores quando comparados ao da ciclosporina. A substituição do medicamento cabe exclusivamente à equipe médica responsável pelo monitoramento do transplante do indivíduo (SEKIGUCHI et al., 2006).

Romito (2000) examinou 30 pacientes (10 mulheres e 20 homens), com idade média de 44,89 anos, que estavam sob terapia de ciclosporina A, e não tinham sido submetidos à antibioticoterapia e nem a tratamento periodontal prévio, por pelo menos 3 anos do início do estudo. O paciente deveria ter no mínimo 6 dentes. Foram registrados os índices de placa bacteriana, índice gengival, os valores de profundidade clínica de sondagem, nível clínico de inserção e da análise microbiológica, coletadas no sulco ou bolsa gengival e da saliva estimulada. Os pacientes foram divididos em dois grupos: com crescimento gengival (ccg), sem crescimento gengival (scg). Após análise estatística concluiu-se que não houve diferença entre os dois grupos de pacientes com relação ao gênero dos pacientes, dosagem de ciclosporina, tempo decorrido após o transplante e dos índices analisados IP, IG, PCS e NCI. O exame microbiológico mostrou a presença de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (s-b 23% e se-13%), *Porphyromona sp* (s-b 36% se-13%), *Prevotella sp* (s-b 93% e se-93%) *Campylobacter sp* (s-b 30%), *Fusobacterium sp* (s-b 66% se-50%) *Peptostreptococcus micro* (66%) *Streptococcus b-hemotilico* (s-b 57% e se-83%). Destes, o *P micros* foi diretamente associado ao grupo com crescimento gengival. Foi possível a detecção de *cândida sp* (s-b 30% e se-30%) na amostra de saliva estimulada, e essa estava associada ao sem crescimento gengival.

Spolidorio, Gonzaga e Spolidorio (2000) avaliaram morfometricamente e estereologicamente a ação da fenitoína (Fen) e ciclosporina (CsA) sobre os tecidos gengivais de 10 ratos, que receberam, por via intraperitoneal, fenitoína na dose inicial de 2 mg/kg de peso corporal/dia, aumentando 2 mg a cada duas semanas, durante 60 dias. Em outros 10 ratos, administraram-se, por via subcutânea, 10mg/kg de peso corporal/dia de CsA, durante o mesmo período do grupo anterior. Os valores morfométricos e estereométricos dos tecidos gengivais dos ratos tratados com CsA foram significativamente maiores quando comparado com os valores dos tecidos gengivais do grupo tratado com Fen. Esses resultados sugerem que a CsA na dose utilizada é mais eficaz no desenvolvimento do aumento gengival em ratos, podendo estar atuando na proliferação de fibroblastos e no desequilíbrio fisiológico da síntese de fibras colágenas.

Oliveira et al. (2003) realizaram um estudo clínico e radiográfico em 16 pacientes, de ambos os gêneros, com idade entre 12 a 50 anos, que receberam transplante renal no Real Hospital Português de Beneficência, Recife/PE. A condição gengival foi avaliada através dos índices de placa visível e sangramento à sondagem e pelas características macroscópicas do tecido gengival; a perda de inserção, especificamente do osso alveolar, foi avaliada pela técnica periapical do paralelismo. No resultado, verificaram que a qualidade de higiene bucal era deficiente pelo acúmulo do biofilme dental, inflamação gengival pelo sangramento à sondagem, seguido de hiperplasia gengival, sendo a forma combinada (hiperplasia associada à inflamação), a mais prevalente com 77,8% da amostra investigada. Estes pacientes (100%) faziam uso também de outras drogas, tais como: bloqueadores de canais de cálcio, corticosteróides e antibióticos. Em relação aos aspectos radiográficos do osso alveolar, 55,6% foi normal e 44,4% apresentaram alterações na lâmina dura e diminuição das trabéculas ósseas, enquanto 88,9% tinham reabsorção da crista óssea alveolar, dos tipos horizontal e vertical. Verificaram ainda que 80% da amostra, com idade superior aos 30 anos apresentaram quadro clínico de periodontite e ausência de dentes em vários sextantes. A ciclosporina-A, a qualidade de higiene bucal e a inflamação gengival foram responsáveis pelo grau de severidade da hiperplasia gengival; o quadro hiperplásico foi maior quando a medicação era combinada, ciclosporina + nifedipina; a reabsorção da crista óssea alveolar encontrava-se presente, principalmente associada ao quadro clínico de doença periodontal destrutiva.

Spolidorio et al. (2005) realizaram um estudo esteriológico e bioquímico explorando os efeitos de um longo período de terapia com CsA no tecido gengival; analisaram o nível TGF-B1 na saliva e verificaram a densidade dos fibroblastos e das fibras colágenas no tecido gengival de ratos tratados por um longo período com CsA. Verificaram uma redução do crescimento gengival associado com o decréscimo significativo do nível de TGF-B1, contribuindo também para um aumento na atividade proteolítica dos fibroblastos na gengiva, favorecendo a normalidade na síntese da matriz extracelular.

1.2 FENITOÍNA:

A fenitoína é um medicamento utilizado no tratamento de pacientes com epilepsia, que é um distúrbio crônico caracterizado por disfunção cerebral paroxístico devido uma descarga com alteração do estado de consciência e em pacientes neurológicos. Devido ao custo acessível e sua eficácia, é muito utilizada nesses casos. A administração da fenitoína geralmente corresponde à 300mg uma vez ao dia, por via oral (SANTOS, CARVALHO e POCHAPSKI, 2001).

A fenitoína é utilizada também como agente tópico cicatrizante, em pacientes com câncer de laringe, com capacidade de ação descoberta a partir de investigações sobre o seu principal efeito colateral, ou seja, a hiperplasia gengival. Estudos in vitro e em animais de laboratórios realizados nas duas últimas décadas sugerem que esta ação parece estar atrelada à interação da fenitoína sobre os fibroblastos, à síntese e remodelação do colágeno e à liberação e maximização dos efeitos dos fatores de crescimento celular. No entanto, um mecanismo definitivo não está estabelecido (FIRMINO et al, 2007).

A fenitoína produz um aumento gengival em que não é observada uma relação com a dose, nem com a duração da terapia, nem concentração na saliva; é de qualquer modo fundamental a predisposição individual de cada paciente. De acordo com as características dos histopatológicos, levantam-se as diferentes hipóteses da etiologia, visto que alguns autores mantêm que os fibroblastos se dividem em subpopulações estáveis diferentes, genética do fenótipo e outros afirmam que o crescimento gengival ocorreria por um aumento do colágeno, ou pela diminuição da atividade colagenasa ou pela produção desta enzima na forma inativa. Uma outra hipótese considera as alterações das concentrações do cálcio nos fibroblastos (FESER, FUNOSA e GULINO, 2000).

Beneditto et al. (2004) relataram que o paciente que usa fenitoína pode apresentar efeitos colaterais, como distúrbio do sistema nervoso, dos tecidos

hematopoiéticos, pele, fígado, glândulas endócrinas, sistema imunológico e o mais comum, aumento gengival.

Santos, Carvalho e Pochapski (2001) ao analisar a fenitoína do ponto de vista de interesse odontológico, contra indicaria o seu uso devido ao crescimento gengival que ocorre em vários pacientes.

A maioria dos exames microscópicos de lesões causadas por fenitoína, ou diidropiridinas, revela um tecido excessivo de composição aparentemente normal. O epitélio de superfície sobrejacente pode demonstrar uma extensão para lâmina própria subjacente. Em paciente com inflamação secundária, ocorrem o aumento da vascularização e um infiltrado inflamatório celular crônico, que mais freqüentemente consiste em linfócitos e plasmócitos (DOUQUOT, 1998). A fenitoína apresenta um efeito direto sobre as diferentes subpopulações de fibroblastos gengivais (SANTOS, CARVALHO e POCHAPSKI, 2001).

A prevalência do crescimento gengival causado pela fenitoína é de aproximadamente 50%, sendo maior em adolescentes que utilizam regularmente esse medicamento. Clinicamente o crescimento gengival inicia-se na região das papilas interdentais que pode coalescer. O tecido gengival pode apresentar um aspecto nodular e sua coloração depende do grau de inflamação do tecido (SANTOS, CARVALHO e POCHAPSKI, 2001).

De acordo com Guimarães Jr (2007), a hiperplasia gengival medicamentosa 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 para minimizar ou evitar a incidência do aumento gengival.

O tratamento periodontal consiste em procedimentos não-cirúrgicos e cirúrgicos, reduzindo os componentes inflamatórios responsáveis pelo aumento de volume através da remoção dos fatores etiológicos locais e de cirurgia (SANTOS, CARVALHO e POCHAPSKI, 2001); o médico pode optar por uma droga alternativa para fenitoína, tal como carbamazepinas ou o valproato de sódio (ROSE et al., 2002). Outra forma de tratamento no caso do crescimento gengival induzido por fenitoína é a utilização do ácido fólico, já que este anticonvulsivante inibe a ação dos folatos. Existem relatos de que a utilização de enxaguatórios bucais contendo ácido fólico 1mg/ml, pareceu ser mais efetiva do que quando administrado por via oral. Outra substância que apresenta vantagens no tratamento do crescimento gengival induzido por fenitoína é a solução de clorexidina a 0,2 %, após a realização da cirurgia (SEYMOUR, 2007).

Santos, Carvalho e Pochapsk (2001) descreveram um caso clínico num paciente do gênero masculino, 19 anos, com crescimento gengival na região ântero-inferior, presença de sangramento à sondagem, cálculo e biofilme dental. O paciente relatou ser portador de distúrbio neurológico (epilepsia) e que fazia uso de fenitoína por via oral 300mg /dia. Foi submetido a um tratamento periodontal não cirúrgico: orientação de higiene bucal, raspagem e alisamento radicular com instrumento ultra-sônico e manual. Após um mês obteve uma redução do crescimento gengival, porém não completa. Optou-se então por procedimentos de gengivectomia, sendo solicitado uma avaliação médica, atestando que o mesmo estava apto a ser submetido a um procedimento cirúrgico. A gengivectomia foi realizada e o caso foi acompanhado por 2 anos, em que o paciente vem recebendo orientações periódicas do controle de higienização, devido o risco de recidiva do crescimento gengival.

1.3 NIFEDIPINA

Os bloqueadores dos canais de cálcio são drogas desenvolvidas para tratamento de condições cardiovasculares como hipertensão, angina pectoris, espasmos das artérias coronárias e arritmias cardíacas. Elas inibem o fluxo de

íons de cálcio através da membrana das células do coração e da musculatura lisa, bloqueando a mobilização do cálcio intracelular. Isto induz uma dilatação direta das artérias e arteríolas coronárias, melhorando o suprimento de oxigênio do músculo cardíaco, além de reduzir a hipertensão por dilatar a vascularização periférica (CARRANZA e HOGAN, 2004).

A nifedipina é um substituto da diidropiridina, sendo o primeiro dessas drogas a ser associado à hiperplasia gengival; este efeito foi também observado em vários estudos com outras drogas beta-bloqueadoras como: verapamil, felodipina, nitrendipina, diltiazina, oxidipina e anlodipina (VIEIRA et al., 2001).

A nifedipina é usada como um vasodilatador de longa duração e um efeito adverso primário é a indução de um crescimento gengival excessivo em humanos e em animais (GONÇALVES et al., 2003) que é caracterizado por um acúmulo de componentes colagenosos no tecido conjuntivo gengival.

Para elucidar os mecanismos de crescimento gengival induzido pela nifedipina, percebe-se que histologicamente há espaçamento do epitélio, alongamento de seus prolongamentos, tecido conjuntivo redundante e abundância de fibroblastos (KATAOKA et al., 2001; ROSE et al., 2002).

Spolidorio et al. (2002) mostraram em um estudo realizado em ratos que a nifedipina causa aumento gengival com menos severidade do que a ciclosporina-A e que quando ocorre associação dessas drogas há um crescimento gengival com grande severidade, decorrente de um aumento paralelo nos fibroblastos e colágenos, e um decréscimo no conteúdo do vaso sanguíneo.

Chiu et al. (2001) analisou 90 ratos machos dividido em 06 grupos: O primeiro grupo recebeu 8 mg/kg de CsA diariamente via oral por 6 semanas, o segundo e o terceiro grupo receberam nifedipina diariamente em uma dosagem de 10 a 50mg/kg, o quarto e o quinto grupo receberam ciclosporina 8mg/kg associada

a nifedipina com 10 a 50mg/kg e o sexto grupo recebeu solvente para controle negativo, foram avaliados as dimensões gengivais incluindo, profundidade de sondagem, largura mesio distal, analisadas por duas semanas na região anterior da mandíbula. Obteve o resultado após a seis semanas de observação havendo um aumento após a terapia com CsA, na profundidade de sondagem, largura e altura da gengiva, e com a nifedipina aumentou na largura mesio distal. E na associação CsA com nifedipina o crescimento gengival foi diminuído.

Torrezan et al. (2005) realizaram uma pesquisa no Hospital Cajuru de Curitiba, de abril a outubro de 2002, com 60 transplantados renais, em uso diário de ciclosporina e com pelo menos um segmento dentário. O exame consistiu da avaliação do grau de crescimento da gengiva e do índice de biofilme dental. Todos os participantes preencheram questionário com dados relacionados ao transplante renal, realizaram coleta de material para controle do nível sérico de ciclosporina e foram avaliados quanto ao peso e altura. Pacientes tratados somente com ciclosporina, 47,2% não apresentavam alterações da gengiva, enquanto 52,8% apresentavam crescimento gengival, sendo 30,6% com grau ≥ 2 . Nos pacientes tratados com ciclosporina e nifedipina 29,2% tinham gengiva normal e 70,8% apresentaram crescimento gengival, sendo que em 45,8% o comprometimento foi grau ≥ 2 . Não foi observada diferença significativa dos resultados entre os gêneros masculino e feminino. Em transplantados renais, a hipertrofia gengival está associada ao uso de ciclosporina, isoladamente ou em concomitância com bloqueadores de cálcio, e apresenta uma correlação com o índice de placa bacteriana.

Nurmenniemi, Pernu e Knuuttila (2001) realizaram uma pesquisa com 19 indivíduos saudáveis comuns, 12 pacientes cardíacos medicados com nifedipina, e 22 medicados com imunossupressivos (azatioprina, prednisolona, e ciclosporina A) receptores de órgãos transplantados. Os pacientes que receberam transplantes foram divididos naqueles que não estavam tomando nifedipina e aqueles que estavam tomando a respectiva medicação; secções criostáticas foram

coradas com anticorpo monoclonal para Ki-67, utilizando um método do complexo de enzima avidina-biotina. As atividades mitóticas das células epiteliais foram determinadas como porcentagens de células classificadas Ki-67 em relação ao número total de células epiteliais na camada basal do epitélio oral, sulcular oral e sulcular. Atividades mitóticas foram significativamente maiores nos 3 grupos de medicação no epitélio oral ($P < 0.003$), e no grupo de imunossupressão no epitélio sulcular ($P = 0.032$) que no grupo controle. No epitélio oral sulcular, a atividade mitótica foi razoavelmente similar em todos os grupos de medicação. No grupo nifedipina uma correlação negativa significativa foi encontrada entre a duração da medicação da nifedipina e a porcentagem de células classificadas Ki-67 no epitélio oral ($P = 0.025$). Os resultados sugerem que o aumento da espessura epitelial observado no crescimento gengival excessivo induzido pela nifedipina e ciclosporina A está associado com o aumento da atividade mitótica, especialmente no epitélio oral.

DISCUSSÃO

Kumar, Abbas e Fausto (2005) relataram que, como a hiperplasia e a hipertrofia estão bem correlacionadas, se desenvolvendo lado a lado na maioria dos casos, definem que a hiperplasia gengival é um termo utilizado para caracterizar um aumento do volume gengival. Spolidorio, Gonzaga e Spolidorio, (2000) e Laura et al. (2007) concordaram que estes aumentos podem ser decorrentes do uso de medicamentos, sendo complementados por Carranza e Hogan (2004) e Benedetto et al. (2004) onde relacionam que a origem genética ou inflamatória pode ter influência no crescimento gengival e Riqueira (1986) associa ainda os fatores hormonais (adolescência e gravidez) e os portadores de leucemia.

A presença de irritantes locais como cálculo dentário, restauração com excesso e aparelhos ortodônticos intensifica a resposta tecidual, contribuindo para

um maior crescimento gengival, principalmente quando associado à presença do biofilme dental, concordaram Oliveira et al. (2001), Florio, Tfouni e Almeida (2004), Lins et al. (2005) e Serighelli (2007).

Santos, Carvalho e Pochapski (2001), Carranza e Hogan (2004) e Beneditto et al. (2004) descreveram que é na papila que se inicia o aumento gengival e após algum tempo pode abranger a gengiva vestibular e lingual. Em alguns pacientes, o crescimento gengival pode cobrir quase que totalmente a coroa dentária, inclusive interferindo na oclusão, o que foi complementado por Florio, Tfoun e Almeida (2004) que relataram problemas de fala, dificuldade de mastigação, comprometimento na estética e dificuldade na higienização.

A maioria dos autores como Camargo et al. (2000), Vieira et al. (2001) e Lins et al. (2005) concordaram que o crescimento gengival é um efeito colateral associado à administração de várias drogas amplamente utilizadas em nível sistêmico e podem afetar os tecidos periodontais modificando a resposta inflamatória imunológica dos mesmos. Essas drogas podem ser divididas basicamente em três grupos: imunossupressoras (ciclosporina), anticonvulsivantes (fenitoína) e bloqueadores de canais de cálcio (nifedipina).

Kataoka et al. (2001) e Rose et al. (2002) ao estudar os mecanismos de crescimento gengival induzido pela nifedipina, perceberam que histologicamente há espaçamento do epitélio, alongamento de seus prolongamentos, tecido conjuntivo redundante e abundância de fibroblastos.

Semprebom et al. (2004) analisando pacientes com uso concomitante de CsA e nifedipina verificaram que a prevalência e a severidade do aumento gengival não estava relacionada com a idade, sexo, dose, concentração plasmática, tempo de uso da droga e o grau de crescimento gengival.

Chiu et al. (2001) e Semprebom (2004) concordaram que os pacientes que ingeriam diariamente a ciclosporina possuíam um crescimento gengival relativamente acelerado. Quando associava com a nifedipina, o grau de crescimento gengival era mais severo, sendo confirmado por Spolidorio et al. (2002) que diz que na associação de ambos há uma recorrência de crescimento gengival com grande severidade, onde há um aumento paralelo nos fibroblastos e colágenos, e um decréscimo no conteúdo do vaso sanguíneo.

Já no estudo realizado por Spolidorio et al. (2002) em pacientes com uso de nifedipina verificaram que esta causa aumento gengival com menos severidade do que a ciclosporina-A,

O tratamento periodontal quando se refere à hiperplasia gengival, consiste em procedimentos não-cirúrgicos e cirúrgicos, reduzindo os componentes inflamatórios responsáveis pelo aumento de volume através da remoção dos fatores etiológicos locais e de cirurgia, segundo Santos, Carvalho e Pochapski (2001), sendo reforçado por Camargo et al. (2000), Rose et al. (2002) e Serighelli (2007) que relatam a importância da remoção do biofilme, lembrando que pode ocorrer recidiva caso não haja a realização adequada dos hábitos de higienização.

No tratamento da remoção do aumento gengival o médico pode também indicar uma diminuição da droga ou mesmo optar por uma droga alternativa, como por exemplo: a carbamazepinas ou o valproato de sódio substituindo a fenitoína, relata Rose et al. (2002). Outra forma de tratamento no caso do crescimento gengival induzido por fenitoína é a utilização do ácido fólico, já que este anticonvulsivante inibe a ação dos folatos. Existem relatos de que a utilização de enxaguatórios bucais contendo ácido fólico 1mg/ml, pareceu ser mais efetivo do que quando administrado por via oral. Outra substância que apresenta vantagens no tratamento do crescimento gengival induzido por fenitoína é a solução de clorexidina a 0,2 %, após a realização da cirurgia, relata Seymour (2007).

O uso de tacrolimus para substituição da ciclosporina é uma alternativa, uma vez que parece não estar associado ao crescimento gengival, relataram Sekiguchi et al. (2006).

Concluindo, Sekiguchi et al. (2006) reforçaram que a substituição do medicamento é de responsabilidade exclusiva do médico responsável pelo monitoramento do transplante do indivíduo.

CONCLUSÕES

Através da revisão da literatura pode-se concluir que:

- Ciclosporina, fenitoína e nifedipina são drogas que podem provocar aumento de volume gengival.
- O uso concomitante da ciclosporina com nifedipina ou com fenitoína causa crescimento gengival excessivo.
- A presença de fatores de risco como o biofilme dental pode exacerbar o volume gengival.
- A ciclosporina pode ser substituída pela droga tacrolimus que não causa volume gengival excessivo.
- O tratamento do aumento gengival é a remoção dos fatores irritativos locais e uma cirurgia tipo gengivectomia ou optar pelo uso do laser.

SOBRE OS AUTORES

Bianka Brito Neves é graduanda do curso de Odontologia da Universidade Tiradentes - biankabritoneves@hotmail.com. Roseane Ramos Bomfim é graduanda do curso de Odontologia da Universidade Tiradentes - roseane_bomfim@hotmail.com. Tania Maria Vieira Fortes é especialista em

Periodontia pela Policlínica Geral do Rio de Janeiro, mestre em Patologia oral pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte, professora adjunta das disciplinas Periodontia, Clínica Integrada e Estágio Supervisionado II do curso de Odontologia da Universidade Tiradentes e professora adjunta de Periodontia I e Clínica Integrada I do Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe - taniafortes@ufs.br

REFERÊNCIAS

AUAD R. M.; QUIRINO M.R.S. crescimento gengival induzido pela ciclosporina: **Rev.biocieñc.** V.6, p.55-60, julho/dezembro,2000.

BENEDITTO, M.; ZANELLA, D. R.; BREMM, L. L.; BOMBONATTI, J. F. S.; MIURA, C. S. N. Aumento gengival induzido por drogas (relato de caso clínico): **Arq. Ciênc. Saúde da Unipar**, v. 8, Suplemento 3, 2004.

CAMARGO, P. M.; MELNICK, P. R.; PIRIH, F. Q. M.; LAGOS, R.; TAKEI H. Tratamento do aumento gengival induzido por drogas: considerações estéticas e funcionais: **Revista Periodontologia**, n. 2, p. 131-139, 2000, ed.brasileira.

CARRANZA, F. A.; HOGAN, E. L. In: NEWMAN, M. G.; TAKEI, H. H.; CARRANZA, F. A. **Carranza: Periodontia Clínica**, 9ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 14-30.

CHYU, H. C.; FU, E.; CHIANG, C. Y.; LIU D.: **Journal of Periodontology**, v 72, n 4, p.532-537, abril 2001.

FESER, G.; FUNOSAS, E.; GULINO, M. Agrandamientos Gingivales Inducidos por Fenitoína: **Cát. de Periodoncia. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Rosário**, Rosário 2000.

FIRMINO, F.; Potencial terapêutico da fenitoína na cicatrização de radiodermite: **portal de revistas do enfermagem** v.11,n.1 p. 143-149,RJ. mar. 2007.

FLORIO, O.; TFOUNI, M.; ALMEIDA, J. D. Aumentos gengivais induzidos por medicamentos – revisão de literatura. **Revista APCD**, v. 58, n. 1, p. 25-27, jan/fev. 2004.

GONÇALVES, P. F.; FILHO, N.; ROCHA, G.; SALLUM, ENILSON, A.; SALLUM, WILSON A.; NOCITI, Junior, HUMBERTO, F. Terapia imunossupressora e perda óssea em periodontite induzida por ligaduras. Um estudo em ratos. **Revista Odontológica Brasileira**, p. 46-50, jan/mar, 2003.

GUIMARÃES, Jr. J. Hiperplasia gengival medicamentosa- parte I: **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 13, n. 1, p. 1-8 , Porto Alegre, mar., 2007.

HÄKKINEN L.; CSISZAR A. hereditary gingival fibromatosis: characteristics and novel putative pathogenic mechanisms: **received February** v.10,accepted/june 2006.

KATAOKA, M.; SIHIMIZU, Y.; KUNIKIYO, K.; ASAHARA, Y.; AZUMA, H.; SAWA, T.; KAIDO, J.; NAGATA, T. Nifedipine induces gingival overgrowth in rats through a reduction in collagen phagocytosis by gingival fibroblasts: **Journal of Periodontology**, v. 72, n. 8, p. 1078-1083, aug. 2001.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. (Editores). **Patologia: bases patológicas das doenças**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. 1. 812 p.

LIN, K.; GUILHOTO, L. M. F. F.; YACUBIAN, E. M. T. Drug-induced gingival enlargement - Part II. Antiepileptic drugs: not only phenytoin is involved: **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v.13, n. 2 Porto Alegre, jun., 2007.

LINS, R.D.A. U.; MACIEL, M. N.; CRUZ, J. G. G.; LUCENA, K. C. R. Crescimento gengival induzido por drogas. Parte I: etiopatogenia - conceitos atuais: **Revista Brasileira Patologia Oral**, p. 6-25, 2005.

NEVILLE B.W. DARMM D.D.; ALLEN C.M.; DOUQUOT, J. E. **Patologia oral e maxilofacial**, p.126-129,2ªed. RJ. 2004.

NURMENNIEMI, K. P.; PERNU, E. H.; KNUUTTILA, E. L. M. Mitotic activity of keratinocytes in nifedipine and emmunosuppressive medication-induced gingival overgrowth: **Journal periodontology**, v. 72, p. 167-173, n.2, fev., 2001.

RAMALHO, V. L. C.; RAMALHO, H. J.; CIPULLO, J. P; BURDMNN, E. A. Hiperplasia induzida por ciclosporina A: **Revista Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 2, apr/june, 2003.

RIQUEIRA I.**Fundamentos de periodontia**, 1ª ed,RJ,1986.

ROMITO, A. G. Associação entre crescimento gengival e a condição clinica e microbiológica periodontal de pacientes transplantados cardíacos submetidos a terapia com ciclosporina-A .ESTUDO TRANSVERSAL:**Tese de pós-graduação**, p.1-87, 2000.

ROSE, L. F.; GENCO, R. J.; MEALEY, B. L.; COHEN, D. W. **Medicina periodontal**, 1ªed, 2002.

SANTOS, F. A.; CARVALHO, C. A.; POCHAPSKI, M. T.; Crescimento gengival associado ao uso da fenitoína. Relato de um caso clínico: **Biological and Health Sciences**, 7 (1): 79-90, 2001.

SEKIGUCHI, R. T.; PAIXÃO, C. G.; SARAIVA, L.; LOTUFO, R. F. M. Tacrolimus (FK 506), um agente imunossupressor de interesse ao periodontista- revisão de literatura: **Revista Periodontia**, v.16, n. 2, p. 20-25, jun., 2006.

SEMPREBOM, A. M.; LISBOA, A. H.; CASAGRANDE, R.; LIMA, A. A. S.; JUNIOR, F. H. N.; MACHADO, M. A. Avaliação clínica do aumento gengival induzido pela ciclosporina e nifedipina: **Revista Periodontia**, v 14, n. 4, p.11-15, dez, 2004.

SERIGHELLI, R. V. Hiperplasia gengival medicamentosa induzida por ciclosporina, **monografia para conclusão do curso em especialização do curso em periodontia**, p.1-47, Curitiba, mar., 2007.

TORREZAN, P. R.; SOBRINHO, J. A DENARDIN, O. V. P.; RAPOPORT, A. Hipertrofia gengival em transplantados renais: **Revista Associação Médica Brasileira**, v. 51, n. 4, p.1-15, July/aug, 2005.

SPOLIDORIO, L. C.; GONZADA, H. F. S; SPOLIDORIO, D. N. P. Análise quantitativa dos tecidos gengivais de ratos tratados com fenitoína e ciclosporina: **Pesquisa Odontológica Brasileira**, v. 4, n. 4, p. 327-333, out/dez, 2000.

SPOLIDORIO, L. C.; SPOLIDORIO, D. M.; NEVES, K. A.; GONZAGA, H. F. S.; ALMEIDA, O. P.: **Journal of periodontal research**, v. 37, n. 3, p.192-195, june 2002.

SPOLIDORIO, L. C.; SPOLIDORIO D. N. P.; Holzhausen M.; Nassar P. O.; Nassar C. A.: effects of long-term cyclosporin therapy on gingiva of rat – analysis by

stereological and biochemical estimation, **Res oral res.** V.19, n. 2, são Paulo abr/jun, 2005.

VIEIRA, M. L. S. O.; CALVASSAN, K. H.; MARTINS, W. J R.; RISI, M. F. M; SALVADOR, S. L. Hiperplasia gengival medicamentosa: aspecto clínico, histológico e tratamento - revisão de literatura, **Revista Periodontia**, v.10, n. 2, p.17-23, m

OLIVEIRA F.D.F.; SANTOS R.L; GUSMÃO E.S.; RAMOS C.G; SILVEIRA R.C.J. condição periodontal de pacientes transplantados renais que fazem uso da ciclosporina A (CsA): **odontologia.clin.-cientif** v.2,p.95-102 . maio/ago,2003.