



## Bem-vindo Revista Periodontia Março-2001

### HIPERPLASIA GENGIVAL MEDICAMENTOSA: ASPECTO CLÍNICO, ASPECTO HISTOLÓGICO E TRATAMENTO - REVISÃO DE LITERATURA

#### Sinopse

Mara Lucia Senna Oliveira VIEIRA\*

Karin Hernandes CALVASSAN\*\*

#### Abstract

Walter MARTINS Jr.\*\*\*

Márcio Fernando de Moraes GRISI \*\*\*\*

Sérgio Luiz SALVADOR \*\*\*\*\*

---

### SINOPSE

Algumas drogas ministradas a nível sistêmico, podem afetar os tecidos periodontais, modificando a resposta inflamatória e imunológica dos mesmos, principalmente da gengiva. Dentre os efeitos adversos mais comuns provocados por drogas na gengiva, está a hiperplasia gengival. Existem três grupos de drogas que provocam esta alteração: as anticonvulsivantes, representadas pela fenitoína, as imunossupressoras, representadas pela ciclosporina A e finalmente, as drogas bloqueadoras do canal de cálcio. As mudanças gengivais provocadas por estes três grupos são muito similares do ponto de vista clínico e histopatológico, entretanto a prevalência da alteração nos três grupos é diferente. A patogenia da hiperplasia gengival é incerta e o tratamento é limitado. O objetivo deste estudo foi o de demonstrar através de revisão de literatura, os aspectos similares da hiperplasia gengival induzida por três categorias distintas de medicamentos. As opções de tratamento também foram revistas e analisadas.

## UNITERMOS

Hiperplasia gengival, fenitoína, ciclosporina A, bloqueadores do canal de cálcio.

## INTRODUÇÃO

Algumas drogas ministradas a nível sistêmico, podem afetar os tecidos periodontais, modificando a resposta inflamatória e imunológica dos mesmos, principalmente da gengiva.

Dentre os efeitos adversos mais comuns provocados por medicamentos na gengiva, está a hiperplasia gengival.

KIMBALL<sup>10</sup> foi o primeiro a relatar um caso de hiperplasia gengival associado ao uso da droga anti-epiléptica fenitoína. Outras drogas foram sendo identificadas como causadoras dessa alteração, notadamente uma droga imunossupressora, a ciclosporina-A (RATEITSCHAK-PLÜS<sup>21</sup>) e as diidropiridinas. Deste último grupo a mais comumente relatada é a nifedipina (LEDERMAN et al.<sup>11</sup>) mas outras drogas bloqueadoras de cálcio foram sendo implicadas como causadoras da alteração como: a verapamil e a diltiazina (BOWMAN et al.<sup>4</sup>) a nitrendipina (BROWN et al.<sup>5</sup>), a oxidipina (NYSKA<sup>18</sup>), felodipina (LOMBARDI et al.<sup>18</sup>) e a anlodipina (SEYMOUR et al.<sup>24</sup>). Apesar de serem três grupos farmacologicamente distintos de drogas, as mudanças gengivais provocadas por elas são similares do ponto de vista clínico e histológico. Entretanto a prevalência da alteração entre os três grupos é diferente.

O objetivo deste trabalho foi o de demonstrar através de revisão de literatura, os aspectos similares da hiperplasia gengival induzida por três

diferentes grupos de medicamentos. As opções de tratamento também foram revistas e analisadas.

## REVISÃO DE LITERATURA

### 1- Características das drogas que induzem a hiperplasia gengival

A hiperplasia gengival induzida por medicamentos está relacionada a três grupos de drogas: as anti-epilépticas , representadas pela fenitoína, as imunossupressoras , representadas pela ciclosporina A e as beta-bloqueadoras ou bloqueadoras dos canais de cálcio que são as diidropiridinas (nifedipina , nitrendipina , oxidipina , felodipina, anlodipina), uma benzeno-acetilnitrila (verapamil) e uma benzodiazepina (diltiazina).

A fenitoína é um ácido fraco de baixa solubilidade. Seu principal metabólito é o 5-parahidroxifenil-5-fenilhidantoína (p-HPPH), presente no sangue, na saliva e no tecido gengival. É o medicamento de escolha para o tratamento da epilepsia e outras desordens convulsivas, podendo ser usada também em alguns casos de depressão. É a única entre as drogas epiléticas que afeta diretamente os tecidos periodontais. A incidência de hiperplasia gengival em pacientes que tomam outras drogas anticonvulsivantes como o valproato de sódio, carbamazepina e barbitúricos é bastante rara.

A fenitoína exerce suas propriedades anticonvulsivantes pela estabilização das membranas das células nervosas à ação do sódio, potássio e íons cálcio (WOODBURY<sup>29</sup>). Apresenta também ação imunossupressora.

A ciclosporina é um polipeptídeo hidrofóbico cíclico contendo 11 unidades de aminoácidos (RATEITSCHAK-PLÜS<sup>21</sup>), obtido inicialmente da fermentação de dois fungos: *Trichoderma polysporum* e *Cylindrocarpon lucidum*. É uma droga imunossupressora utilizada na prevenção e no

tratamento do fenômeno de rejeição após transplante de órgãos sólidos ou de medula (BOREL<sup>3</sup>). É também empregada no tratamento de diabetes melito insulino- dependente, artrite reumatóide, psoríase, doença de Behçet, lupus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, malária, sarcoidose e outras doenças auto imunes como a miastenia grave.

O principal efeito da ciclosporina é suprimir a produção e a função dos linfócitos T, particularmente T "helper cells". Ela diminui a resposta humoral aos antígenos T-dependentes não mitogênicos (DALEY<sup>7</sup>). A ciclosporina tem pouco ou nenhum efeito sobre o sistema de células B, o que faz com que o paciente fique imunossuprimido apenas de forma parcial e seletiva.

Os agentes bloqueadores do canal de cálcio são drogas que bloqueiam o influxo de íons de cálcio para as células miocárdicas, reduzindo assim o consumo de oxigênio (STERN<sup>27</sup>). São largamente usados no tratamento de desordens cardiovasculares tais como hipertensão, angina, arritmias e espasmo da artéria coronária. Têm sido usados com frequência para controlar hipertensão e reduzir a nefrotoxicidade e a cardiotoxicidade provocadas pela ciclosporina em pacientes transplantados.

A nifedipina,, um substituto da diidropiridina, foi o primeiro desses agentes a ser associado à hiperplasia gengival, porém este efeito foi também observado em vários estudos com outras drogas beta-bloqueadoras como o verapamil,, a felodipina, a nitrendipina, diltiazina, oxidipina e anlodipina.

## 2- Aspecto Clínico

A hiperplasia gengival induzida pelos três grupos de drogas apresenta aspectos clínicos muito similares .

A hiperplasia gengival inicia-se geralmente do primeiro ao terceiro mês da terapia com a droga, aumentando durante os próximos 12 (doze) a 18 (dezoito) meses, quando atinge um platô (DAHLÖF et al.<sup>8</sup>).

A hiperplasia gengival é mais comum na face vestibular dos dentes anteriores, porém todos os segmentos da dentição podem ser afetados (ANGELOPOULUS, GOAZ<sup>1</sup>).

As papilas interdentais ficam hiperplásicas e extruem, formando massas teciduais de consistência firme, móveis e triangulares (foto N° .1).



**FOTO 1 : Aspecto clínico de hiperplasia gengival induzida por ciclosporina. Ppilas firmes, móveis e triangulares.**

A hiperplasia pode aumentar ainda mais , ocorrendo fusão das papilas, formando uma cortina contínua de tecido gengival atingindo então o seu tamanho máximo.

A gengiva inserida em geral apresenta nódulos firmes com aparência granular na superfície vestibular.

Na ausência de hipertrofia papilar, a hiperplasia gengival pode se desenvolver como diferentes tipos de festão gengival ou na forma de meia-lua que gradualmente reduz a extensão aparente da coroa clínica ( foto no. 2).



**FOTO 2 : Aspecto clínico de hiperplasia gengival severa induzida por fenitoína. Aspecto firme, fibroso.**

Raramente há migração apical do epitélio juncional; por isso são criadas pseudo-bolsas profundas quando o acúmulo de tecido continua.

O crescimento do tecido dificulta a higiene oral e o acúmulo de placa confere à hiperplasia um aspecto hiperêmico, edematoso e hemorrágico (foto nº. 3 ).



**FOTO 3 : Aspecto clínico de hiperplasia gengival induzida por nifedipina, inflamação secundária pela placa.**

É comum a ocorrência de halitose.

As crianças , os adolescentes e os adultos jovens até trinta anos são as faixas etárias mais afetadas por esta alteração (SEYMOUR et al.<sup>25</sup>).

A prevalência da hiperplasia gengival entre as três categorias de drogas é diferente. Com o uso da fenitoína é de 50% dos pacientes que tomam esta droga (ANGELOPOULUS<sup>1</sup> ) ; com o uso da ciclosporina A, a prevalência é de 25 a 81% (SEYMOUR, JACOBS<sup>23</sup>) e os pacientes que utilizam drogas bloqueadoras do canal de cálcio têm uma prevalência de 4 a 20% (BARCLAY et al.<sup>2</sup> , NERY et al.<sup>17</sup>).

A prevalência e a severidade da lesão podem aumentar se houver combinação com outros medicamentos ou se a ciclosporina for combinada com as drogas bloqueadoras de cálcio (MARGIOTTA et al.<sup>14</sup>,

SEYMOUR, SMITH<sup>22</sup>).

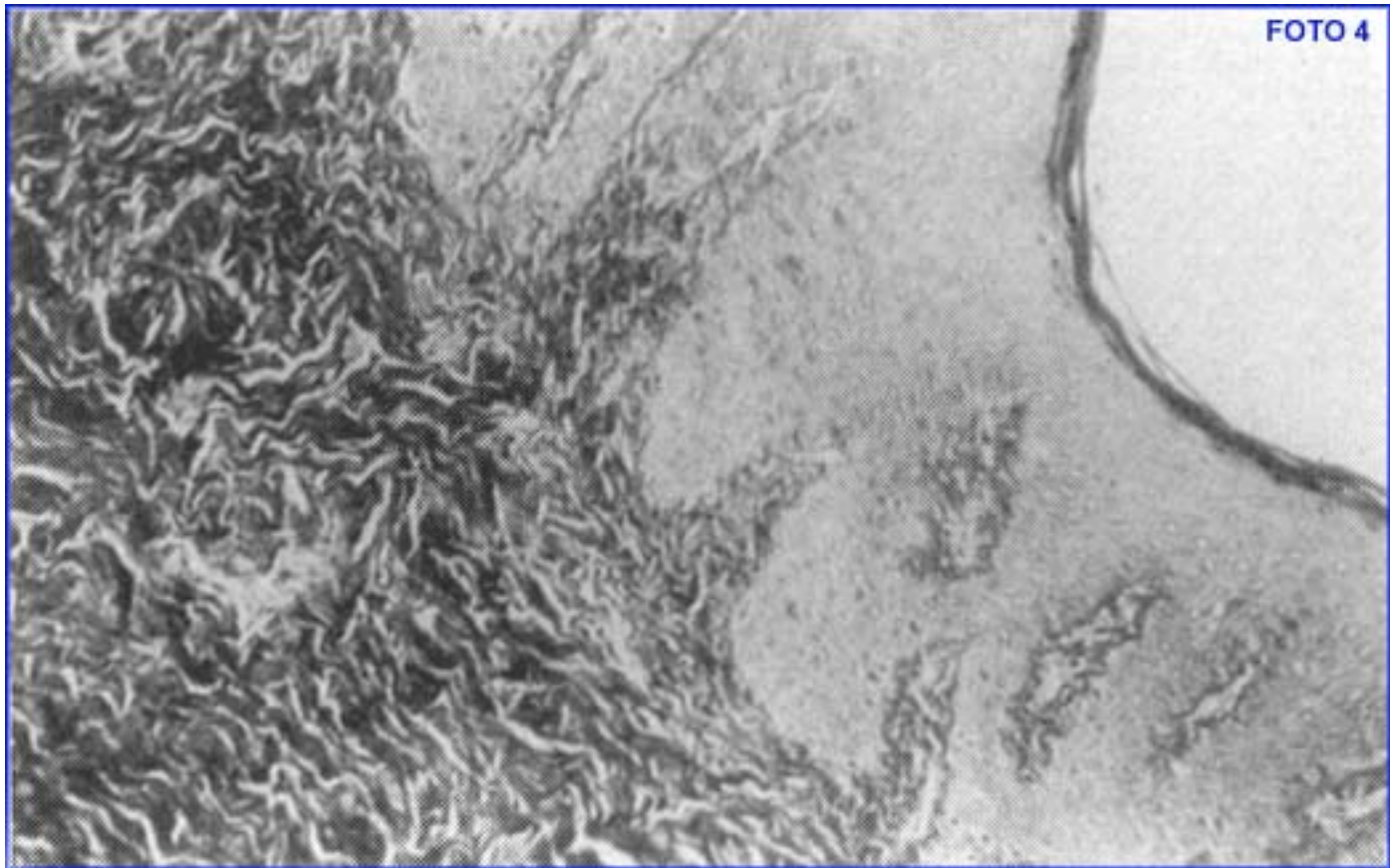
A ocorrência de hiperplasia gengival induzida por drogas em pacientes desdentados não é comum e, se ocorre, está relacionada a irritantes locais como próteses e placa depositada sobre a prótese (Mc CORD<sup>15</sup>). A hiperplasia gengival induzida por drogas também já foi relatada ao redor de implantes de titânio (CHEE, JANSEN<sup>6</sup>).

### 3- Aspecto histopatológico

Assim como o aspecto clínico, o aspecto histopatológico da hiperplasia gengival induzida pelas três drogas é semelhante.

O aspecto histopatológico se apóia basicamente em quatro características: a acantose, a fibroplasia, o excesso de colágeno e as manifestações secundárias de inflamação.

A nível de microscopia ocular observam-se graus variados de acantose com alongamento das cristas epiteliais (foto n.º. 4).



**FOTO 4 :** Aspecto histológico da hiperplasia gengival induzida por drogas. Observar acantose e os abundantes feixes de fibras colágenas.

A principal mudança na lâmina própria é a proliferação de fibroblastos e aumento na produção de colágeno. O grande aumento em volume gengival é devido à enorme expansão do compartimento de tecido conjuntivo, que exhibe abundantes e tortuosos feixes de fibras colágenas não orientados (foto nº. 5). O colágeno é bioquimicamente diferente daquele da gengiva normal, com duas vezes mais o tipo III e menos o tipo I (LUCAS et al.<sup>13</sup>, NARAYANAN, HASSELL<sup>16</sup>). O grau de inflamação do tecido excisado é que vai determinar a presença e a extensão dos leucócitos polimorfonucleares.

Estudos através de microscopia eletrônica têm demonstrado que o tecido conjuntivo em excesso tem também densidade de volume significativamente maior de matriz não colágena e substância fundamental amorfa. Esses achados morfológicos são confirmados pela descoberta de maior quantidade de matriz não colágena (proteoglicanos e glicosaminoglicanos) na gengiva excisada de cultura de células de gengiva hiperplásica relacionada à fenitoína (DAHLÖF et al.<sup>9</sup>). Por essa razão o excesso de tecido gengival resultante da terapia com as três categorias de drogas não representa nem hipertrofia, nem hiperplasia, nem é uma verdadeira fibrose; é melhor descrito como excesso de crescimento gengival. A taxa células/matriz permanece a mesma ao

contrário do que ocorre na hiperplasia na hipertrofia.

As diferenças no aspecto histopatológico entre os três grupos de drogas só aparecem em técnicas de coloração imunohistoquímicas ou de microscopia eletrônica e se relacionam mais com a ciclosporina. Os fibroblastos gengivais na hiperplasia induzida por ciclosporina apresentam características de síntese e secreção ativas de proteínas, com reduzida toxicidade ou mudanças degenerativas.

Eles apresentam microfilamentos e são chamados miofibroblastos (YAMASAKI et al.<sup>30</sup>). Tais "fibroblastos modificados" têm sido encontrados em várias condições patológicas que são caracterizadas por fibroplasia. Têm sido aceito que as mudanças nos fibroblastos gengivais podem ser devido a uma reação induzida pela droga, devido à inflamação provocada pela placa, ou ambas.

#### 4- Tratamento

A instituição de um programa rígido de controle de placa antes do início do tratamento com a droga, pode resultar em diminuição tanto da incidência quanto da severidade da hiperplasia gengival (SEYMOUR & SMITH<sup>22</sup>). Este portanto, seria o procedimento ideal sempre que possível. No caso da alteração já estar presente, o tratamento é necessário sempre que existir inflamação gengival, interferência com a estética, com a fala ou com a função. O tratamento consiste na utilização de três estratégias que podem ser combinadas entre si. São as seguintes:

1. Substituição da droga por outra alternativa: após a substituição pode ocorrer regressão espontânea da alteração gengival. A fenitoína pode ser substituída por exemplo pela carbamazepina ou pelo valproato de sódio. No caso das drogas bloqueadoras de cálcio, uma alternativa tem sido a droga isradipina (WESTBROOK et al. <sup>28</sup>). Em relação à ciclosporina A, a substituição da droga não é viável. É importante ressaltar que a substituição da droga fica a cargo do médico do paciente, que irá avaliar quando os efeitos sistêmicos benéficos da droga utilizada serão mais ou menos importantes do que o efeito local indesejável a nível gengival. Portanto essa opção de tratamento nem sempre é viável.

2. Terapia periodontal conservadora, incluindo profilaxia profissional freqüente, raspagem e alisamento radicular e um regime rigoroso de controle de placa pelo paciente. Isto reduzirá o componente inflamatório do excesso tecidual (vermelhidão e edema) e poderá diminuir a

necessidade de remoção cirúrgica. Podem ser utilizados bochechos diários com clorexidina. Esses bochechos são particularmente importantes no caso de pacientes que tomam fenitoína e que muitas vezes apresentam limitações físicas, mentais ou emocionais, não podendo assim realizar os meios convencionais de controle de placa de maneira eficaz (PHILSTROM<sup>20</sup>). SHIBLY et al.<sup>26</sup> demonstraram que dois bochechos diários de clorexidina a 0,12% reduziram significativamente o acúmulo de placa, a inflamação gengival e o grau de severidade do crescimento gengival induzido por drogas.

3. Eliminação cirúrgica do tecido em excesso por meio de técnicas convencionais ou gengivectomia a laser (PAN et al.<sup>19</sup>). A recidiva é comum, principalmente em indivíduos com menos de 25 anos. A higiene oral inadequada pode apressar o quadro de recidiva. Os bochechos com clorexidina por tempo indefinido após a cirurgia, podem ajudar a prevenir a recorrência da alteração.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

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 al.<sup>25</sup>).

Os vários aspectos em comum entre as três drogas tanto no aspecto clínico como histopatológico, nos levam a supor que exista um mecanismo comum entre as três drogas. Essa ação em comum pode ser a chave que fornecerá uma hipótese unificadora que ligará os três grupos distintos de drogas em um só efeito adverso gengival .

O tratamento e prevenção da hiperplasia gengival permanecem ainda insatisfatórios. A recidiva é freqüente 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.

## ABSTRACT

Some drugs may affect and change the inflammatory and the immunological responses of the periodontal tissues, mainly those of the gingiva. One of the most common adverse effects of the drugs in the periodontium is gingival hyperplasia. There are three groups of drugs that can cause this alteration: phenytoin, cyclosporin A and the calcium channel blockers. Clinically and histologically, gingival hyperplasia induced by these drugs is very similar, but the prevalence of this alteration in the three groups of drugs is different. The pathogenesis of this alteration is uncertain and the treatment is limited. The purpose of this review was to demonstrate the similar features of the three groups of drug-induced gingival hyperplasia. The options of treatment of this alteration were also discussed.

## KEY WORDS

Gingival hyperplasia, phenytoin, cyclosporin A, calcium channel blockers.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANGELOPOULUS A.P. ; GOAZ, P.W. Incidence of diphenylhydantoin gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* ,v.34, p. 898-906, 1972 .
2. BARCLAY, S.; THOMASON, J.M.; IDLE, J.R. ; SEYMOUR, R.A. The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*, v.19, p. 311-314,1992.
3. BOREL,J.F. Cyclosporin. Basel: Karger. *Progress in allergy*: v. 38, p. 31-34, 1986 apud *RPG*, v. 4, p. 133-139, 1997.
4. BOWMAN J.M.; LEVY B.A.; GRUBB, RV. Gingival overgrowth induced by diltiazem. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, v.65, p.183-185,1988.

5. BROWN, R.S.; SEIN, P.; CORIO, R.; BOTTOMLEY, W.K. Nitrendipine-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, v. 70, p. 593-596, 1990.
6. CHEE, W.; JANSEN, C.E. Phenytoin hyperplasia occurring in relation to titanium implants: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants*, v. 9, p. 107-109, 1994.
7. DALEY, T.; WYSOCKI, G.P.; DAY, C. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine-induced gingiva hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, v. 62, p.417-421, 1986.
8. DAHLÖF, G.; REINHOLT, F.P.; HJERPE, A.; MODEER, T. A quantitative analysis of connective tissue components in phenytoin-induced gingival overgrowth in children. A stereological study. *J Periodont Res*, v. 19, p.401-407, 1984.
9. DAHLÖF, G.; MODEER, T.; REINHOLT, F.P.; WIKSTRÖM, B.; HJERPE, A. Proteoglycans and glycosaminoglycans in phenytoin-induced gingival overgrowth. *J Periodont Res*, v. 21, p. 13-21, 1986.
10. KIMBALL, O.P. The treatment of epilepsy with sodium diphenyl hydantoinate. *J Am Med Ass*, v. 112, p.1244 - 1245, 1939.
11. LEDERMAN, D.; LUMERMAN, H.; REUBEN, S. ; FREEDMAN, P.D. Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. Report of case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, v. 57, p.620-622, 1984.
12. LOMBARDI, T.; FIORE-DONNO, G.; BELSER, U., DI FELICE, R. . Felodipine-induced gingival hyperplasia. A clinical and histological study. *J Oral Pathol Med*, v.20, p.89-92, 1991.
13. LUCAS, R.; HOWELL, L.; WALL, B. Nifedipine -induced gingival hyperplasia: a histochemical and ultrastructural study. *J Periodontol*, v. 56, p. 211, 1985.

14. MARGIOTTA, V.; PIZZO, I.; PIZZO, G.; BARBARO, A. Cyclosporin-induced gingival overgrowth in renal transplant patients: correlations with periodontal and pharmacological parameters, and HLA-antigens. *J Oral Pathol Med*, v. 25, p128-134, 1996.
15. Mc CORD, J.F.; SLOAN, P.; QUAYLE, A.A.; HUSSED, D.J. Phenytoin hyperplasia occurring under complete dentures: a clinical report. *J Prosthet Dent* , v. 68, p. 569-571,1992.
16. NARAYANAN, A.; HASSELL, T. Characterization of collagens in phenytoin-enlarged human gingiva. *Coll Rel Res*, v. 5, p. 513,1985 apud GENCO, R.J.; COHEN, D.W.; GOLDMAN H.M. *Periodontia Contemporânea*. 2. ed. São Paulo: Santos Livraria e Editora , 1997, p. 269-276.
17. NERY, E.B.; EDSON, R.G.; LEE, K.K.; PRUTHI, V.K.; WATSON, J. Prevalence of nifedipine -induced gingival hyperplasia. *J Periodontol*, v.66, p.572-578, 1995.
18. NYSKA A. Gingival hyperplasia in rats induced by oxidipine - a calcium channel blocker. *J Periodontol Res*, v. 25, p.65-68, 1990.
19. PAN, W.L.; CHAN, C.P.; HUANG, C.C.; LAI, M.K. Cyclosporine-induced gingival overgrowth. *Transplant Proc*, v. 24, p. 1393-1394,1992.
20. PHILSTROM, B.L. Prevention and treatment of Dilantin-associated gingival enlargement. *Compendium Continuing Educ Dent*, v. 11, p. 506-510, 1990.
21. RATEITSCHAK-PLÜS, E.M.; HEFTI, A.; LÖRTSCHER, R.; THIEL, G. Initial observation that cyclosporine A induces gingival enlargement in man. *J. Clin Periodontol* v.10, p.237-246, 1983.
22. SEYMOUR, R.A.; SMITH, D.G. The effect of a plaque control program on the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival changes. *J Clin Periodontol*, v. 18, p.107-110, 1991.

23. SEYMOUR, R.A.; JACOBS, D.J. Cyclosporin and the gingival tissues. *J Clin Periodontol*, v. 19, p. 1-11, 1992.
24. SEYMOUR, R.A.; ELLIS, J.S.; THOMASON, J.M.; MONKMAN, S.; IDLE, J.R. Amlodipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*, v. 21, p. 281-283, 1994.
25. SEYMOUR, R.A.; THOMASON, J.M.; ELLIS, J.S. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*, v. 23, p. 165 -175, 1996.
26. SHIBLY, O.; CIANCIO, S.; ANDERSON, T.; BATZ, N.; MATHER, M.; FARBER, R. The role of 0,12% clorexedine gluconate in drug induced hyperplasia. *J Dent Res*, v. 73(Spec. Issue), p. 356 (Abstr.2034) , 1994.
27. STERN, Z. & LEVY, N. Nifedipine - a new antianginal agent. *J Israel Med Assoc*, v.10, p. 494,1981.
28. WESTBROOK, P.; BEDNARCZYK, E.M.; CARLSON, M.; SHEEHAN, H.; BISSADA, N.F. Regression of nifedipine-induced gingival hyperplasia following switch to a same class calcium channel blocker: isradipine. *J Periodontol*, v.68, p. 645-650, 1997.
29. WOODBURY, D.M. Antiepileptic drugs: mechanisms of action. In: *Advances in Neurology*, v. 27, Raven Press, 1980.
30. YAMASAKI, A. ; ROSE, C. G.; PINERO, G.J.; MAHAN, C.J. Ultrastructure of fibroblasts in cyclosporin-A-induced gingival hyperplasia. *J Oral Pathol*, v. 16, p.129-134,1987.

**\* Mestra em Periodontia. Professora Adjunta de Periodontia da Faculdade de Odontologia da UNAERP.**

**\*\* Cirurgiã - dentista**

**\*\*\* Professor Doutor da Disciplina de Periodontia da Faculdade de Odontologia da UNAERP**

**\*\*\*\* Professor Livre-docente do Depto. de CTBMF & Periodontia, Disciplina de Periodontia -FORP - USP.**

**\*\*\*\*\* Professor Doutor do Depto. de Ciências da Saúde, Disciplina de Microbiologia e Imunologia Oral - Fac. de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP.**

