

Artigo de Relato de Caso
Case Report Article

Indução de hiperplasia gengival associada ao uso de bloqueadores do canal de cálcio

Induction of gingival hyperplasia associated with the use of calcium channel blockers

Daniela Fernandes de SOUZA*
Geraldo Augusto CHIAPINOTTO**
Josué MARTOS***

Endereço para correspondência:
Address for correspondence:

Josué Martos
Faculdade de Odontologia (UFPel)
Rua Gonçalves Chaves, 457
CEP 96015-560 – Pelotas – RS
E-mail: josué.sul@terra.com.br

* Especialista em Periodontia pela Ulbra/Canoas.

** Professor do curso de pós-graduação em Periodontia da Ulbra/Canoas. Mestre e Doutor em Periodontia pela USP/Bauru.

*** Professor de Clínica Odontológica da FO-UFPel. Doutor em Odontologia pela Universidad de Granada (Espanha).

Recebido em 6/4/09. Aceito em 23/4/09.

Received on April 6, 2009. Accepted on April 23, 2009.

Palavras-chave:

hiperplasia
gengival; induzido
quimicamente; cirurgia.

Resumo

Introdução: Bloqueadores do canal de cálcio são drogas capazes de modificar a resposta dos tecidos gengivais a processos inflamatórios na presença de placa bacteriana, induzindo o crescimento gengival. A preexistência de inflamação gengival induzida por placa parece ser uma condição favorável ao desenvolvimento e/ou à expressão do crescimento gengival. **Objetivo, relato de caso e conclusão:** O presente estudo tem como objetivo relatar um caso clínico em que a agressão provocada pela placa bacteriana e a consequente alteração gengival se mostraram exacerbadas pela utilização de bloqueadores do canal de cálcio. Conclui-se que a cirurgia periodontal se torna apropriada somente quando o controle de placa bacteriana e/ou a substituição da droga por outro medicamento não proporcionam os resultados esperados.

Keywords: gingival hyperplasia; chemically induced; surgery.

Abstract

Introduction: Calcium channel blockers are drugs that can modify the gingival tissues response to inflammatory processes in the presence of dental plaque, inducing gingival overgrowth. Preexisting gingival inflammation induced by dental plaque seems to be a favorable condition to the development and/or expression of gingival overgrowth. **Objective, case report and conclusion:** The aim of this study was to report a clinical case of injury produced by dental plaque and its consequent gingival alteration that were exacerbated due to calcium channel blockers use. It was concluded that periodontal surgery is appropriate only when the control of dental plaque and/or replacement of the drug by another medicine do not provide the expected results.

Introdução

O crescimento gengival, ou hiperplasia, é uma condição em que a gengiva apresenta alterações de volume e varia de uma ligeira hiperplasia das papilas interdentárias até um crescimento no qual as coroas dentárias permanecem completamente cobertas pelo tecido alterado [17]. O crescimento gengival (CG) nem sempre está vinculado à alteração da quantidade de células do tecido, podendo ser consequência de alteração no volume dos constituintes celulares (hipertrofia) ou ainda da matriz extracelular, quando não ocorre uma associação desses acontecimentos.

Em relação ao CG associado a medicamentos, cabe ressaltar que algumas drogas ministradas sistemicamente são capazes de modificar a resposta inflamatória e imunológica dos tecidos periodontais, especialmente da gengiva.

O primeiro relato de CG associado a drogas foi feito por Kimball (1939) [14], em que a alteração tecidual foi observada após a administração de fenitoína, um anticonvulsivante. Posteriormente outras substâncias, como ciclosporina [22] e nifedipina [15, 21], foram também relacionadas a esse efeito colateral. Clínica e histologicamente o aumento gengival induzido por diferentes fármacos é virtualmente indistinguível. A prevalência dessa alteração mostra-se diferente entre os agentes: aproximadamente 50% dos pacientes medicados com fenitoína experimentaram alterações gengivais significantes [2], enquanto o uso de ciclosporina e nifedipina provocou mudanças em 30% e 20% dos indivíduos, respectivamente [4, 23].

O papel da placa no CG induzido por bloqueadores do canal de cálcio (BCCs) tem sido bastante investigado, e a grande maioria dos estudos observa que a presença de placa e a inflamação gengival são importantes fatores de

risco para o desenvolvimento e/ou a expressão do CG [6, 25, 27].

James e Linden (1992) [10] verificaram que a severidade do CG está ligada a fatores de risco específicos que incluem pobre higiene oral, inflamação gengival preexistente e terapia associada a uma combinação de drogas indutoras do CG.

Muitos estudos mostraram associação entre a condição de higiene oral e a prevalência/severidade do CG induzido por medicamento [4, 5, 8, 23]. Eles sugerem que a inflamação provocada por placa pode ser importante no desenvolvimento e na expressão do CG. Entretanto, como grande parte das evidências foi compilada de estudos cruzados, fica a questão se a placa é um fator contribuinte ou uma consequência das alterações gengivais. É importante, pois, observar que a mudança no contorno gengival vista no CG produzido por fármacos pode, pelo menos, ser exacerbada pela inflamação local, levando à formação de um tecido edematoso, o que facilita o acúmulo de placa e, dessa forma, perpetua o ciclo. Assim, torna-se evidente que todo tratamento relacionado ao CG deve estar também vinculado a um meticuloso controle de placa bacteriana.

Os BCCs, substâncias utilizadas principalmente para o tratamento da hipertensão arterial e *angina pectoris*, surgiram na década de 1950, embora seu emprego em larga escala só tenha se dado na década de 80 [9]. Seu efeito se traduz no papel essencial do íon cálcio sobre musculatura lisa vascular e cardíaca, uma vez que a contratilidade das células desses tecidos fica afetada pelo transporte de cálcio através das membranas delas. Os BCCs agem de forma a inibir tal transporte. A diminuição do cálcio disponível reduz a contratilidade das células do miocárdio e, conseqüentemente, o consumo de oxigênio. Na musculatura vascular lisa a redução do influxo de cálcio resulta em vasodilatação e

diminuição do tônus muscular, auxiliando no controle da hipertensão [10].

Quimicamente os BCCs podem ser classificados em: di-hidropiridinas (nifedipina, nifedipina, nicardipina, isradipina, amlodipina, nitrendipina e felodipina), fenilalquilaminas (verapamil) e benzotiazinas (diltiazem).

Em virtude do crescente uso de agentes anti-hipertensivos, mais especificamente dos BCCs, vários estudos têm sido realizados com o objetivo de explicar sua possível relação com o CG. Tal interesse se deve à importância que vem sendo dada às relações existentes entre a doença periodontal e os demais fatores sistêmicos que podem modificar o curso ou a expressão das gengivites e/ou periodontites, bem como ao impacto dessas doenças no contexto da saúde geral.

Relato de caso

Paciente do sexo masculino, leucoderma, com 69 anos de idade, compareceu à clínica do curso de especialização em Periodontia da Faculdade de Odontologia (Ulbra), encaminhado para realizar procedimento cirúrgico de remodelamento gengival. No exame clínico foi constatada a presença dos seguintes elementos dentários: 13 ao 23; 25 e 27; 37; 35 ao 44 e 47 (figura 1). Embora apresentasse CG generalizado na área dentada, este era mais acentuado na região anteroinferior (figura 2). O aspecto lobulado da gengiva sugeria alteração induzida por medicamento. Havia sangramento gengival, profundidades de sondagem bastante aumentadas, associadas a níveis consideráveis de perda de inserção. No exame radiográfico reabsorções ósseas horizontais de forma generalizada foram observadas, confirmando o diagnóstico de periodontite crônica.

Na anamnese foi relatado que o paciente havia sofrido acidente vascular cerebral havia três anos e, em consequência disso, teve seu lado direito do corpo totalmente paralisado, levando-o a necessitar de auxílio para locomoção. O paciente apresentava diabetes controlado e, por causa das condições de saúde, consumia uma série de medicações anti-hipertensivas, diuréticas, anticoagulantes, entre elas um vasodilatador cerebral periférico cujo princípio ativo era a flunarizina e um anti-hipertensivo à base de amlodipina – ambos bloqueadores do canal de cálcio. O médico foi consultado para o detalhamento do caso e das condições sistêmicas do paciente. Tinha sido suspenso o uso da amlodipina havia aproximadamente oito meses, e a flunarizina não poderia ser substituída. O paciente utilizava, ainda que de forma precária, escova multicerdas e dentifício para higiene bucal diária.

O plano de tratamento foi dividido em duas etapas: a primeira associada ao controle de placa supra e subgengival e a segunda para cirurgia de recontorno gengival.

Planejamento, orientação familiar e controle de placa com sessões de RAP, RASUB e adaptação de restaurações com sobrecontorno foram instituídos. Nas atividades que exigiam coordenação motora do paciente, sugeriu-se a um familiar o auxílio na execução da higiene oral. Foram recomendados, além da escova multicerdas, escova interdental e gel de digluconato de clorexidina 1% como auxiliar no controle mecânico.

A cirurgia de recontorno gengival foi planejada em duas etapas: uma para o arco superior e outra para o arco inferior, ambas efetuadas em bloco cirúrgico, com intervalo de 15 dias entre elas (figuras 3-6). O material da região anterossuperior foi encaminhado para biópsia e mostrou aspecto microscópico de lesão constituída por tecido conjuntivo fibroso, contendo infiltrado inflamatório crônico sobreposto, e revestida por tecido epitelial hiperplásico, sendo diagnosticada histopatologicamente como hiperplasia inflamatória.

O paciente apresentou completa regressão do crescimento gengival e ausência de sangramento à sondagem 30 dias após a última cirurgia. Os dentes anterossuperiores e anteroinferiores tinham bastante mobilidade, e fez-se esplintagem para contenção deles. As consultas de manutenção ocorreram a cada 30 dias, quando eram executados procedimentos de deplacagem e instruções de higiene oral de reforço.

Após 18 meses de acompanhamento, embora o paciente praticasse higiene oral inadequada e demonstrasse presença de regiões com sangramento gengival, não foi observada recorrência do crescimento gengival (figura 7).

Discussão

Segundo Seymour *et al.* (1996) [24], o CG induzido por droga é mais prevalente em crianças e adolescentes e tem predileção pelos tecidos gengivais da região anterior. A alteração pode começar a acontecer com três meses de uso da medicação. O padrão de desenvolvimento do crescimento mostra variações intrapacientes, mas alcança um “estado de equilíbrio” frequentemente depois de um ano de ingestão da medicação. Além disso, verificou-se que é necessária uma concentração mínima do fármaco para se iniciarem ou se potencializarem as alterações gengivais. Variáveis em relação à droga, inflamação provocada por placa e fatores genéticos parecem significantes na expressão das modificações gengivais.

Existem pelo menos sete diferentes mecanismos que regulam a concentração de cálcio nas células



Figura 1 - Aspecto clínico inicial do tecido gengival do paciente

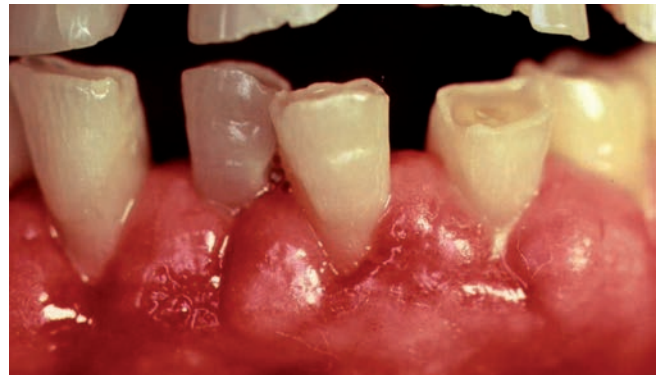


Figura 2 - Detalhe das papilas dentais anteroinferiores



Figura 3 - Incisão principal realizada com o bisturi de Kirkland

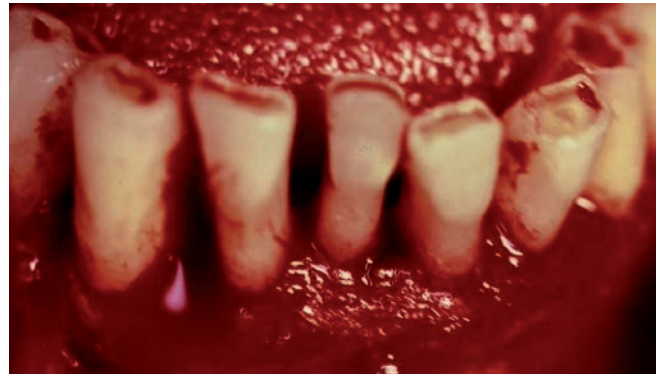


Figura 4 - Aspecto imediato após a gengivectomia



Figura 5 - Faixa de tecido gengival excisionado

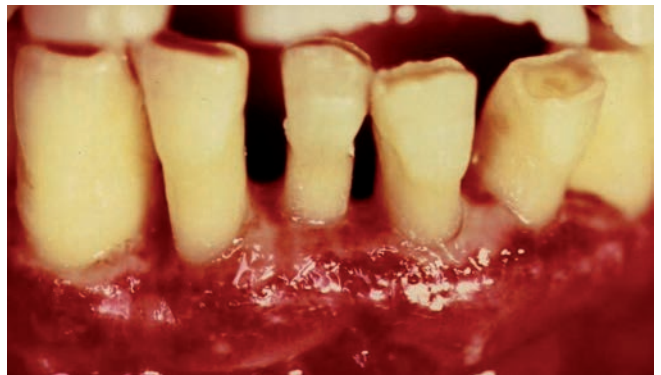


Figura 6 - Aspecto clínico 15 dias após a realização da gengivectomia

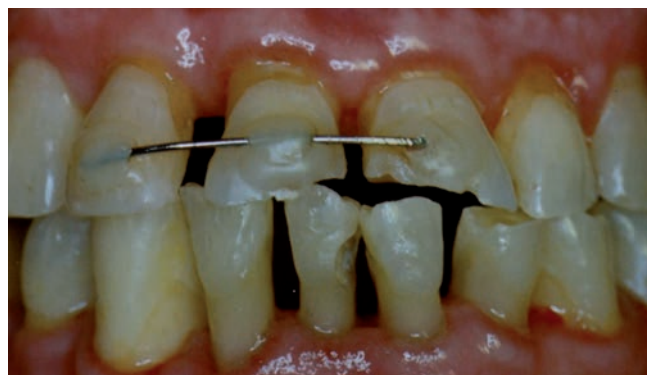


Figura 7 - Controle clínico após 18 meses do início do tratamento

musculares; o canal de cálcio é apenas um. Em virtude de diferenças marcantes na química, poucas considerações gerais podem ser feitas em relação à farmacodinâmica ou à farmacocinética dos BCCs, entretanto a maioria é altamente proteína-dependente, tem meia-vida curta e é comumente metabolizada pela enzima hepática citocroma P450 [17].

De acordo com os efeitos farmacológicos e clínicos, esses medicamentos classificam-se em: classe I (verapamil) – tem efeito inotrópico negativo e ações cronotrópicas mais potentes no coração, reduz a força e a taxa de contração muscular, é usado para tratamento de arritmias cardíacas; classe II (di-hidropiridinas) – não deprimem condução ou contratilidade, mas causam vasodilatação coronária e arterial periférica; classe III (diltiazem) – não apresenta efeito inotrópico (ou o apresenta moderadamente) no músculo cardíaco, age principalmente nas artérias coronárias com pouco efeito nos vasos periféricos, é utilizado no tratamento da angina e controle da hipertensão [23].

Entretanto, como acontece com grande parte dos fármacos, os BCCs também estão relacionados a efeitos colaterais como dor de cabeça, tontura, rubor na face, edema, constipação, náusea, astenia e CG [16].

Sob o aspecto clínico, as alterações gengivais ocorrem inicialmente nas papilas interdentais [6, 23] e estão mais normalmente associadas à região anterior e, de forma especial, à face vestibular [18]. A gengiva geralmente apresenta aspecto nodular característico, com mudanças de cor e consistência comumente observadas [11, 20, 23]. Sangramento à sondagem é outro achado bastante habitual nos casos relatados que associam o CG aos BCCs [11, 20, 27].

A nifedipina, uma di-hidropiridina amplamente empregada em tratamentos cardiovasculares, é uma das substâncias mais relacionadas ao CG, entretanto a prevalência desse efeito varia muito entre os diferentes estudos. Harel-Raviv *et al.* (1995) [12] revisaram os estudos epidemiológicos evidenciando percentuais associados à prevalência de CG em pacientes usuários de nifedipina e averiguaram que eles variaram entre 14,7 e 83%. Segundo os autores, a diferença percentual ampla pode estar relacionada com variações inerentes a condições próprias dos pacientes, bem como a seus hábitos de higiene oral.

Nery *et al.* (1995) [19] notaram que somente os fatores referentes à higiene oral e ao número de dentes presentes interferem na alteração gengival. Entretanto não constataram correlação entre dose e CG, o que também foi relatado por outros

pesquisadores [4, 6, 23]. Por outro lado, Barak *et al.* (1987) [3] descreveram cinco casos em que a alteração estava vinculada a altas doses de nifedipina, em comparação com pacientes sem resposta ao uso da droga.

As mudanças inflamatórias nos tecidos gengivais parecem ser um determinante significativo para o sequestro de nifedipina no fluido crevicular, sugerindo que mediadores inflamatórios influenciam toda a sequência de eventos [7]. Conforme Seymour (1991) [23], existe uma interação entre a droga e/ou o seu metabólito e os fibroblastos gengivais que parece aumentar pela inflamação gengival. Os autores sugerem que a interação entre a droga e os fibroblastos gengivais é cálcio-dependente; além disso, drogas que afetam o metabolismo intracelular de cálcio ou seu transporte podem estimular fibroblastos gengivais.

Hancock e Swan (1992) [11] mostraram que a melhora na higiene oral associada a raspagem e alisamento radicular (controle de placa bacteriana supra e subgengival) resultou em redução significativa do CG, sem ser necessária excisão cirúrgica da gengiva marginal nem substituição da nifedipina por outra droga. Todavia outros autores asseveram que raspagem/alisamento radicular e maiores cuidados com a higiene oral são incapazes de limitar o crescimento [20].

Quanto ao tratamento, a literatura apresenta condutas variadas. Harel-Raviv *et al.* (1995) [12] indicam que sejam efetuados raspagem e alisamento radicular com instrução de higiene oral, reavaliando o caso após finalizar o controle de placa bacteriana. Se a completa resolução do caso não for verificada mesmo se o paciente estiver bem motivado para o tratamento, torna-se interessante contatar o médico do paciente com o intuito de substituir o medicamento. Cuidados como profilaxia profissional devem ser realizados frequentemente durante a administração da droga; boa higiene oral pode não prevenir o CG, mas diminui sua severidade e sua incidência. A regressão do quadro e a melhora dos sinais clínicos ocorrem geralmente quatro semanas após a substituição da droga e com cuidados orais caseiros [1, 13, 26]. No entanto indivíduos que apresentam sinais clínicos ou sintomatologia por muito tempo podem experimentar regressão parcial da alteração. Nos casos em que a substituição do medicamento não seja possível, ou se mesmo após a mudança o profissional observar somente regressão parcial, torna-se imprescindível o remodelamento gengival.

Nota-se que há várias maneiras de tratamento para resolução dos casos de CG induzido por drogas,

mais especificamente por BCCs. A grande maioria dos autores, entretanto, considera o controle rigoroso de placa bacteriana, seguido de monitoramento dos pacientes, um fator importante para o sucesso do tratamento.

Conclusão

Bloqueadores do canal de cálcio são drogas capazes de modificar a resposta dos tecidos gengivais a processos inflamatórios na presença de placa bacteriana, induzindo crescimento gengival. Porém nem todos os pacientes que usam essas medicações desenvolvem tal alteração.

A preexistência de inflamação gengival provocada por placa, segundo muitas pesquisas, parece ser uma condição favorável ao desenvolvimento e/ou à expressão do crescimento gengival. Dessa forma, torna-se extremamente importante que o tratamento esteja calcado no controle de placa.

O procedimento cirúrgico visando ao remodelamento gengival mostra-se apropriado somente quando o controle de placa bacteriana supra e subgengival e/ou a substituição da droga por outro medicamento não proporcionam os resultados esperados.

Referências

1. Akimoto Y, Tanaka S, Omata H, Shibutani J, Nakano Y, Kaneko K *et al.* Gingival hyperplasia induced by nifedipine. *J Nihon Univ Sch Dent.* 1991 Sep;33(3):174-81.
2. Angelopoulous AP, Goaz PW. Incidence of diphenylhydantoin gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1972 Dec;34(6):898-906.
3. Barak S, Engelberg IS, Hiss Z. Gingival hyperplasia caused by nifedipine: histopathological findings. *J Periodontol.* 1987 Sep;58(9):639-42.
4. Barclay S, Thomason JM, Idle JR, Seymour RA. The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 1992 May;19(5):311-4.
5. Brown RS, Beaver WT, Bottomley WK. On the mechanism of drug-induced gingival hyperplasia. *J Oral Pathol Med.* 1991 May;20(5):201-9.
6. Bullon P, Machuca G, Martinez-Sahuquillo A, Rios JV, Rojas J, Lacalle JR. Clinical assessment of gingival hyperplasia in patients treated with nifedipine. *J Clin Periodontol.* 1994 Apr;21(4):256-9.
7. Ellis JS, Seymour RA, Thomason JM, Butler TJ, Idle JR. Periodontal variables affecting nifedipine sequestration in gingival crevicular fluid. *J Periodont Res.* 1995 Jul;30(4):272-6.
8. Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community-based study. *J Periodontol.* 1999 Jan;70(1):63-7.
9. Fleckenstein A. History of calcium antagonists. *Circ Res.* 1983 Feb;52(2):13-6.
10. James JA, Linden GJ. Nifedipine-induced gingival hyperplasia. *Dental Update.* 1992 Sep;19(8):440-1.
11. Hancock RH, Swan RH. Nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 1992 Jan;19(1):12-4.
12. Harel-Raviv M, Eckler M, Lalani K, Raviv E, Gornitsky M. Nifedipine-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1995 Jun;79(6):715-22.
13. Katz J, Rotstein I, Ben Yehuda A, Barak S. Nifedipine-induced gingival hyperplasia. *Ann Dent.* 1992 Feb;51(1):5-7.
14. Kimball CP. The treatment of epilepsy with sodium diphenylhydantoin. *J Am Med Assoc.* 1939 Feb;112(2):1244-6.
15. Lederman D, Lumerman H, Reuben S, Freedman PD. Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984 Jun;57(6):620-2.
16. Lewis JG. Adverse reactions to calcium antagonists. *Drugs.* 1983 Feb;25(2):196-222.
17. Marshall RI, Bartold, PM. Medication induced gingival overgrowth. *Oral Diseases.* 1998 Jun;4(2):130-51.
18. Miranda J, Brunet L, Roset P, Berini L, Farré M, Mendieta C. Prevalence and risk of gingival enlargement in patients treated with nifedipine. *J Periodontol.* 2001 May;72(5):605-11.
19. Nery EB, Edson RG, Lee KK, Pruthi VK, Watson J. Prevalence of nifedipine-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol.* 1995 Jul;66(7):572-8.

20. Nishikawa S, Tada H, Hamasaki A, Kasahara S, Kido J, Nagata T et al. Nifedipine-induced gingival hyperplasia: A clinical and in vitro study. *J Periodontol*. 1991 Jan;62(1):30-5.
21. Ramon Y, Behar S, Kishon Y, Engelberg IS. Gingival hyperplasia caused by nifedipine – a preliminary report. *Int J Cardiol*. 1984 Feb;5(2):195-204.
22. Rateitschak-Plüss EM, Hefti A, Lörtscher R, Thiel G. Initial observation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. *J Clin Periodontol*. 1983 May;10(3):237-46.
23. Seymour RA. Calcium channel blockers and gingival overgrowth. *Br Dent J*. 1991 May;170(10):376-9.
24. Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*. 1996 Mar;23(3):165-75.
25. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*. 2000 Apr;27(4):217-23.
26. Tam IM, Wandres DL. Calcium-channel blockers and gingival hyperplasia. *Ann Pharmacother*. 1992 Feb;26(2):213-4.
27. Tavassoli S, Yamalik N, Caglayan F, Caglayan G, Eratalay K. The clinical effects of nifedipine on periodontal status. *J Periodontol*. 1998 Feb;69(2):108-12.

Como citar este artigo:

Souza DF, Chiapinotto GA, Martos J. Indução de hiperplasia gengival associada ao uso de bloqueadores do canal de cálcio. *Rev Sul-Bras Odontol*. 2009 Dec;6(4):447-53.
