

*Artigo de Revisão de Literatura*  
*Literature Review Article*

# Aumento gengival associado ao uso de bloqueadores dos canais de cálcio: revisão narrativa da literatura

## Gingival enlargement associated with calcium channel blocker: narrative review of the literature

Marcelo Brito de Oliveira Filho<sup>1</sup>  
Francisco Wilker Mustafa Gomes Muniz<sup>1</sup>

**Autor para correspondência:**

Francisco Wilker Mustafa Gomes Muniz  
Universidade Federal de Pelotas – Faculdade de Odontologia  
Rua Gonçalves Chaves, 457, sala 705  
CEP 96015-560 – Pelotas – RS – Brasil  
E-mail:wilkermustafa@gmail.com

<sup>1</sup> Curso de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas – Pelotas – RS – Brasil.

**Data de recebimento: 8 fev. 2023. Data de aceite: 19 ago. 2023.**

**Palavras-chave:**

anlodipino; anti-hipertensivo; bloqueadores dos canais de cálcio; hiperplasia gengival; nifedipino.

### Resumo

**Objetivo:** Esta revisão narrativa da literatura teve por objetivo analisar a relação existente entre aumento gengival (AG) e uso de bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), bem como relatar os mecanismos que explicam por que esses fármacos levam a AG e quais as condutas terapêuticas mais indicadas nos pacientes com tais condições. **Material e métodos:** Para isso, foram revisadas as bases de dados PubMed, Lilacs e Bireme, nos idiomas português e inglês. Incluíram-se apenas os estudos publicados nos últimos 11 anos. Excluíram-se os estudos que abordam o AG como efeito colateral de outras classes medicamentosas que não BCC. **Resultados:** Ao todo, foram analisados 74 artigos na base de dados PubMed e quatro artigos na Bireme/Lilacs. Destes, selecionaram-se 27. Essa patologia se desenvolve pela redução na captação de folato pelas células fibroblásticas, seguida de uma alteração no metabolismo celular, com uma subsequente desarmonia entre a síntese e a degradação de matriz extracelular. Como condutas terapêuticas indicadas, procedimentos cirúrgicos (gingivectomia e gengivoplastia, com bisturi ou *laser*, e procedimentos com levantamento de retalho) e não cirúrgicos (substituição do

fármaco, terapia periodontal e inserção na terapia periodontal de suporte) são reportados. **Conclusão:** Aos pacientes que utilizam BCC é essencial o acompanhamento com cirurgião-dentista, buscando a prevenção dessa patologia.

**Keywords:**

amlodipine;  
antihypertensive;  
calcium channel  
blockers; gingival  
hyperplasia; nifedipine.

**Abstract**

**Objective:** This narrative literature review aimed to analyze the relationship between GE and the use of CCB, as well as to report the mechanisms that explain why these drugs lead to GE, and which therapeutic approaches are most indicated for patients with these conditions. **Material and methods:** For this, the PubMed, Lilacs and Bireme databases, in Portuguese and English, were reviewed. Only studies published in the last 11 years were included. Studies that address GE as a side effect of drug classes other than CCB were excluded. **Results:** Altogether, 74 articles were analyzed in the PubMed database and four articles in Bireme/Lilacs. Of these, 27 were selected. This pathology develops by the reduction in folate uptake by fibroblast cells, followed by an alteration in cell metabolism, with a subsequent disharmony between extracellular matrix synthesis and degradation. As indicated therapeutic approaches, surgical procedures (gingivectomy and gingivoplasty, with scalpel or laser, and procedures with flap lifting) and non-surgical (drug replacement, periodontal therapy and insertion into supportive periodontal therapy) are reported. **Conclusion:** For patients who use CCB, follow-up with a dentist is essential, seeking to prevent this pathology.

**Introdução**

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), uma doença crônica não transmissível caracterizada por elevação persistente da pressão arterial, é largamente associada a doenças cardiovasculares. No Brasil, cerca de 65% da população acima de 60 anos apresenta HAS, com projeções de prevalência ainda maior para a próxima década [7]. Um dos grupos farmacológicos utilizados para o tratamento da HAS é o dos bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), os quais atuam não só como agentes anti-hipertensivos, antianginosos e antiarrítmicos, como também realizando bloqueio do fluxo de íons cálcio para células cardíacas e musculares lisas, além de reduzir a frequência cardíaca e gerar vasodilatação coronária e periférica [26].

Apesar de os BCC apresentarem efeitos importantes no controle da HAS, alguns eventos adversos de origem bucal são reportados na literatura, tal como a ocorrência de aumento gengival (AG), associado majoritariamente ao nifedipino e anlodipino da classe das di-hidropiridinas [5]. Há também o relato de que outras classes medicamentosas apresentem esses efeitos adversos, tais como antiépiléticos e imunossupressores [13, 17, 24].

Clinicamente, o AG pode se apresentar de variadas maneiras, desde um ligeiro aumento de volume papilar até uma hiperplasia generalizada em ambos os arcos dentais, mais frequente na região anterior, tendendo a ser mais fibrótica [24, 29]. O aumento de volume do tecido gengival é ocasionado pela elevação na produção de fatores de crescimento de tecido conjuntivo e redução da produção de colagenase [18].

O AG, quando decorrente do uso de BCC, é relacionado predominantemente à presença de inflamação gengival preexistente, hábitos de higiene oral deficientes, podendo estar associado ao uso combinado de outras medicações, como antiépiléticos e imunossupressores [17, 18]. Além desses parâmetros, a concentração da dose do fármaco administrada ao paciente, sua proporção entre posologia e massa corporal e a influência de fatores genéticos também podem ser apontadas para a ocorrência de AG [13, 24].

Em virtude dessa estreita relação, pacientes que utilizam tais fármacos devem realizar um intenso acompanhamento pelo cirurgião-dentista, objetivando proporcionar melhor saúde bucal e prevenir o desenvolvimento de alterações gengivais, além de elucidar ao paciente sobre

os possíveis efeitos colaterais do medicamento nos tecidos periodontais. Assim, percebe-se a extrema relevância do conhecimento dessa patologia tanto pela classe médica, que prescreve os medicamentos, quanto pela classe odontológica, para um diagnóstico correto e terapia adequada das alterações bucais [33].

Dentre os diversos estudos existentes, constata-se a carência de materiais que sintetizem os achados científicos. Objetiva-se, por meio de uma revisão de literatura, analisar e sintetizar dados referentes à relação existente entre o AG e o uso de BCC, os mecanismos que explicam por que esses fármacos levam a AG, além das condutas terapêuticas mais indicadas.

## Material e métodos

A metodologia utilizada, para esta revisão narrativa da literatura, foi a busca pelas evidências disponíveis nas bases de dados PubMed/Medline, Lilacs e Bireme. Incluíram-se apenas os estudos publicados nos últimos 11 anos, nos idiomas português e inglês, que abordam a presença de AG associado ao uso de BCC. Foram excluídos estudos que discorram sobre o AG como efeito colateral de outras classes medicamentosas, que não BCC, como por exemplo anticonvulsivantes e ciclosporina.

A seguinte estratégia de busca foi realizada na base de dados PubMed: #1 - "gingival overgrowth" OR "gingival hiperplasia"; #2 - "calcium channel blockers" OR amlodipine OR nifedipine OR "antihypertensive agents"; #3 - #1 AND #2.

Nas bases de dados Lilacs e Bireme foram feitas adaptações dessa estratégia de busca, utilizando termos em português. Ao todo, analisaram-se 74 artigos na base de dados PubMed e quatro nas bases de dados Lilacs/Bireme. Apenas um pesquisador selecionou os estudos, que extraiu as seguintes informações dos estudos: alterações teciduais ocasionadas pelo fármaco BCC; forma de apresentação clínica da patologia; tratamentos propostos. Em seguida, os dados resgatados foram sintetizados narrativamente da seguinte maneira: a) interação entre os BCC e o AG; b) epidemiologia, aspectos histopatológicos, celulares e clínicos do AG induzido por BCC; c) condutas terapêuticas do AG.

## Resultados

Considerando os 78 estudos analisados, 27 cumpriram os critérios de inclusão e foram selecionados. Excluíram-se 51 estudos, pois abordaram o AG como efeito colateral de outro fármaco que não BCC.

### Interação entre os BCC e o AG

Os BCC são a classe de medicamentos anti-hipertensivos mais comumente utilizada, produzindo seus efeitos terapêuticos por meio do bloqueio do influxo de íons de cálcio através das membranas celulares, ligando-se aos canais de cálcio do tipo L, que estão localizados nos músculos lisos vasculares, miócitos cardíacos e tecidos nodais cardíacos. Por meio desse bloqueio, os BCC causam relaxamento da musculatura lisa vascular e vasodilatação, levando à redução da frequência cardíaca e diminuição na velocidade de condução dentro do coração [3].

A patogênese do AG induzido por BCC ainda não é totalmente compreendida. Contudo os BCC, assim como as outras classes de medicamentos relatadas, têm como mecanismo para desenvolvimento dessa patologia inúmeros fatores associados, apresentando caráter multifatorial. Dentre eles, podem-se relatar a quebra do equilíbrio entre a síntese e degradação de matriz extracelular (MEC), a redução da captação de folato (ácido fólico) pelas células fibroblásticas, a qual induz redução de seu catabolismo, e alterações proliferativas. É considerado possivelmente cálcio-dependente e, sendo assim, fármacos que afetam o metabolismo intracelular de cálcio (ou seu transporte) podem estimular fibroblastos gengivais a proliferarem, alterar sua forma ou elevar a deposição de MEC, como os glicosaminoglicanos e proteoglicanos. Essa estimulação de fibroblastos resulta também no aumento da síntese de MEC, principalmente colágeno, com subsequente espessamento da camada de tecido conjuntivo gengival, além de redução da apoptose [18, 19].

Outras alterações encontradas incluem o bloqueio da síntese de aldosterona, no córtex adrenal, a qual também é dependente de cálcio e causa um conseqüente aumento no *feedback* do nível de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e regulação positiva do fator de crescimento dos queratinócitos (KGF). Além disso, a desregulação no equilíbrio de citocinas pode contribuir de forma mais significativa para o desenvolvimento e manutenção do AG. A proliferação e diferenciação

de células do tecido conjuntivo e a produção de MEC são controladas por citocinas que iniciam cascatas de sinalização mediadas por receptores específicos [9].

#### Epidemiologia, aspectos histopatológicos, celulares e clínicos de AG induzido por BCC

O AG apresenta maior prevalência na quarta e quinta década de vida, com predileção pelo gênero masculino [13]. Fatores de risco, como má higiene bucal, concentração elevada da dose do fármaco administrada ao paciente e sua proporção entre posologia e massa corporal, são conhecidos por influenciar no desfecho [5].

Em nível histológico, o AG medicamentoso consiste principalmente de tecido conjuntivo com um revestimento irregular de múltiplas camadas de epitélio paraqueratinizado de espessura variável. Em relação ao nifedipino, por exemplo, foi descrito que o tecido gengival apresenta espessamento das células da camada espinhosa, hiperqueratose leve a moderada, proliferação fibroblástica e fibrose da lâmina própria [4, 29]. Em alguns indivíduos, ao ocorrer redução da concentração de íons de cálcio livre presentes no citoplasma celular, pode levar à redução da atividade da collagenase, diminuindo a degradação do colágeno, o que resulta em aumento gengival em virtude da sua contínua formação. A degradação da MEC ocorre principalmente por meio da atividade das metaloproteinases da matriz (MMP) ou catepsinas (enzimas lisossomais responsáveis pela degradação intracelular de proteínas celulares) [1].

Essa patologia pode ainda apresentar hiperplasia do epitélio subjacente, de modo a desenvolver ilhas epiteliais, com epitélio acantolítico e com extensões que se projetam no tecido conjuntivo subjacente na mucosa, formando ramificações. O tecido conjuntivo subjacente apresenta-se com fibras de colágeno densas e células inflamatórias (predominantemente células plasmáticas e linfócitos). Pela microscopia eletrônica, pode-se notar a redução da adesão celular, propiciando a esfoliação celular [6, 15].

Vale ressaltar que, geralmente, não há atividade hiperplásica, pois não há alteração do número de células, e sim um aumento de volume gengival originado pela maior quantidade de MEC e de células inflamatórias migratórias. Por tal motivo alguns autores preferem utilizar o termo aumento gengival, em vez de hiperplasia gengival [6, 27].

Conforme relatado na literatura, há também a influência do sistema renina-angiotensina, em que a angiotensina II (citocina pró-inflamatória, pró-coagulante e pró-fibrótica) é encontrada em

maiores concentrações em tecidos com AG, em comparação aos tecidos sem AG, em pacientes que utilizam nifedipino. Esse sistema, além de modular o crescimento de células renais, atua na síntese de MEC mediante alteração positiva dos níveis de fatores de crescimento [5].

O espessamento da camada epitelial, com formação de extensões epiteliais que se projetam no tecido conjuntivo subjacente à mucosa, pode favorecer o aumento da plasticidade epitelial, desenvolvendo uma transição fenotípica chamada transição epitelial para mesenquimal (EMT). No processo, as células sofrem alterações morfológicas, gerando aumento da motilidade e invasão conjuntiva, por causa da gradual perda de proteínas responsáveis pela junção celular (E-caderina e  $\alpha$  E-catenina) e aumento da expressão de marcadores mesenquimais, como vimentina. É relevante destacar que EMT atua também degradando a membrana basal subjacente às células epiteliais, aumentando a inter-relação entre o tecido conjuntivo e epitélio, além de contribuir para o desenvolvimento de patologias fibróticas [1].

Ademais, é importante frisar que as MMP podem ser alteradas pelo anlodipino, que reduz a atividade de MMP-1 e 2. O efeito colagenolítico, que é o efeito combinado de MMP-1, 8 e 13, também é reduzido, e essa diminuição pode levar indiretamente a AG. Essa alteração é proporcional ao aumento na concentração da droga [15]. Outros estudos relataram que os BCC reduzem a secreção das MMP-1 e 3, bem como de collagenases, levando a uma diminuição da degradação da MEC. Em relação às MMP, a MMP-2 e MMP-9 são as principais responsáveis pela degradação de membrana basal e ambas degradam o colágeno tipo IV, um dos principais componentes da membrana basal. MMP-9 desempenha um papel importante no processo de EMT, não apenas por degradar a membrana basal, como também por meio de ativação de fator de crescimento beta-1 (TGF- $\beta$ 1). Esse fator é secretado como um complexo multiproteico inativo, sendo a MMP-9 uma das enzimas que ativam o TGF- $\beta$ 1. A degradação da membrana basal é essencial para que as células de EMT penetrem o tecido conjuntivo [1].

A inflamação gerada pelo biofilme bacteriano, juntamente com a elevação da concentração da medicação em nível local, acarreta maior concentração de citocinas (fator de crescimento  $\beta$ -1, IL-1 $\beta$  e IL-6). Há uma relação direta entre quantidade de biofilme e gravidade do AG, sendo os fatores locais consideravelmente relevantes para o desfecho clínico [15, 23]. O aumento de volume gerado e a formação de pseudobolsas periodontais acarretam dificuldade no processo de higienização, predispondo ao depósito de biofilme bacteriano.

Ainda, estudos relatam haver relação entre AG e ocorrência de periodontite e halitose [18].

Além da maior ocorrência de doenças periodontais nesse grupo de pacientes, a literatura reporta que indivíduos usuários de BCC com a presença de AG apresentam maiores médias de sangramento à sondagem quando comparados àqueles que utilizam BCC mas não desenvolveram AG, ou ainda quando comparados àqueles que não usam BCC [20]. Maiores porcentagens de biofilme visível também são identificadas em pacientes com AG quando comparados àqueles sem AG [31]. A literatura aponta, ainda, que os indivíduos que desenvolvem AG têm, respectivamente, 2,5 e 4,0 vezes mais chances de utilizar nifedipino e anlodipino em comparação àqueles que não desenvolvem AG. Em contrapartida, o uso de felodipino não esteve significativamente associado com a presença de AG [31].

O tecido gengival, quando não está inflamado, é caracterizado por ser resiliente, com coloração geralmente rosa-pálido, com uma superfície minimamente lobulada e sem sangramento à sondagem. No entanto frequentemente se sobrepõe a uma condição inflamatória prévia, favorecida pelos contornos gengivais desfavoráveis à higienização. Esse aumento de volume tecidual, agregado aos contornos irregulares formados, colabora para o acúmulo de biofilme, uma vez que dificulta a manutenção da higiene bucal rotineira, predispondo à periodontite e à perda dentária. Os sinais clínicos geralmente aparecem no período de 2 a 15 meses após iniciado o tratamento com BCC. O sangramento à sondagem e formação de pseudobolsas são características comumente encontradas [15].

O tecido gengival afetado apresenta-se com aspecto lobulado ou granular, firme e pálido, tendendo a iniciar mais frequentemente na papila interdental da região anterior, estendendo-se para a margem gengival [1, 6, 15].

### Conduas terapêuticas do AG

Quanto à terapêutica indicada, ela está dividida em fase cirúrgica e não cirúrgica. O manejo inicial envolve um questionário completo sobre histórico médico e odontológico, substituição do fármaco, profilaxia e, dependendo do caso, inserção na terapia periodontal inicial (raspagem e alisamento radicular) e acompanhamento. A intervenção cirúrgica, como a realização de uma gengivectomia, será necessária e indicada se um aumento de

volume significativo persistir após essas etapas iniciais [15, 16].

O acompanhamento pelo cirurgião-dentista é essencial, e o monitoramento mais frequente na terapia periodontal é indicado se houver acometimento patológico dos tecidos periodontais de sustentação, tendo em vista sua maior susceptibilidade de recorrência de inflamação periodontal e perda de inserção [8]. O controle adequado de acúmulo de biofilme oral é um fator indispensável da terapia, pois auxilia não apenas na prevenção, como também no tratamento do AG, considerando a redução da proliferação de bactérias patogênicas [22, 33].

Se possível, a substituição por outra classe de anti-hipertensivos pode ser primordial no tratamento, devendo ser considerada juntamente com o médico do paciente. As alternativas são os betabloqueadores, diuréticos ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina, uma vez que não foi relatado AG associado a esses fármacos. Outra opção é a substituição por medicamentos BCC que apresentem menos risco de induzir AG, como o verapamil [3]. Preferencialmente, os BCC não devem ser reintroduzidos, por causa da alta frequência de recorrência [25].

Uma das condutas terapêuticas possíveis é a substituição medicamentosa de anlodipino por enalapril (um inibidor da enzima de conversão da angiotensina) e a terapia periodontal não cirúrgica, as quais se mostram efetivas pela significativa redução do aumento gengival [15]. Em casos severos relacionados ao uso de anlodipino, uma possível alternativa é a substituição farmacológica por isradipina, lercanidipina ou lacidipina (também di-hidropiridina), ou outras classes de anti-hipertensivos, como bloqueadores beta, inibidores de ECA ou derivados tiazídicos [9]. A substituição do medicamento, quando acompanhada de profilaxia da cavidade bucal e correta higienização oral, mostra-se efetiva clinicamente graças à redução do AG, da profundidade de sondagem e do sangramento à sondagem [15]. Os fármacos supracitados, como opção terapêutica de substituição, apresentam eficácia no tratamento de HAS e são uma opção viável em relação aos BCC, com menor percentual de desenvolvimento de AG [22].

O tratamento cirúrgico é indicado para casos em que o AG persista após a terapia não cirúrgica, ou ainda quando há comprometimento estético. Casos em que não haja perda óssea subjacente, a gengivectomia com bisel externo e a gengivoplastia apresentam-se como opção, pois auxiliam na

reconstituição da arquitetura gengival, relevante tanto no aspecto estético quanto para um melhor controle de biofilme bacteriano [22].

O procedimento clássico de gengivectomia é iniciado com a marcação de pontos sangrantes, na região vestibular gengival, a qual corresponde ao ponto mais apical da sondagem da bolsa/pseudobolsa periodontal. Após a marcação, forma-se uma linha de pontos sangrantes na gengiva vestibular que deve orientar a incisão em bisel externo realizada com lâmina de bisturi número 15 ou 15c (ou gengivótomo de Kirkland, na região vestibular, e gengivótomo de Orban, na região interproximal). Posteriormente, prossegue-se com a incisão intrassulcular, em toda extensão demarcada previamente, com o objetivo de liberar o tecido que será excisado. Após excisado o tecido, realiza-se a gengivoplastia, objetivando proporcionar uma arquitetura gengival estética e funcional [14, 22, 33].

Nos casos em que há perda de inserção e defeitos ósseos subjacentes, ou extensa área de aumento gengival, é indicado procedimento de gengivectomia de bisel interno, seguido de elevação de retalho para osteotomia e osteoplastia [9]. O procedimento de abertura de retalho periodontal se dá por meio do descolamento da gengiva inserida e exposição óssea alveolar, a qual permitirá o remodelamento ósseo pelas técnicas de osteoplastia selecionadas [33]. Um estudo avaliou as medidas clínicas de profundidade de sondagem em dez pacientes no período de 6 meses a 1 ano de acompanhamento. Os procedimentos com levantamento de retalho, em comparação à gengivectomia, obtiveram percentuais superiores de profundidade de sondagem de 1 a 3 mm [22].

A cirurgia com *laser* apresenta-se como alternativa à intervenção convencional. Essa modalidade cirúrgica é considerada um avanço tecnológico de suma relevância para a Odontologia [14]. O uso desse dispositivo possui como vantagem em relação à técnica com bisturi o fato de induzir menos sangramento transcirúrgico (pois gera vedamento dos vasos sanguíneos), melhores condições cicatriciais, menos quantidade de analgésicos necessários, pois proporciona um pós-operatório mais confortável [22, 33]. Além disso, essa técnica minimiza a ocorrência de infecções bacterianas, podendo apresentar um menor percentual de recorrência de AG [14].

Em casos de pacientes com implantes dentários, a conduta recomendada é inserir o paciente nos protocolos de tratamento estabelecidos para peri-implantite, avaliando-se a presença e quantidade de biofilme e cálculo, sangramento à

sondagem, profundidade da bolsa e perda óssea peri-implantar (atuando de forma semelhante em casos de dentição permanente ou decídua). As fases iniciais da terapia concentram-se em garantir o controle ideal de biofilme. Abordagens cirúrgicas, como debridamento sob rebatimento de retalho, procedimentos ressectivos ou regenerativos, são reservadas para profundidades de bolsas maiores de 5 mm que não responderam ao tratamento inicial não cirúrgico. Salienta-se a necessidade de, posteriormente, inserir o paciente na terapia periodontal de manutenção [19].

## Discussão

O AG, caracterizado pela ampliação tanto em espessura quanto em extensão, diferencia-se taxonômica e clinicamente das terminologias edema e hiperplasia [10]. O edema gengival é oriundo do processo inflamatório, decorrente da interação com os microrganismos patogênicos do biofilme bacteriano, sendo caracterizado pela perda do contorno gengival, a qual sofre regressão de volume após certo período da remoção desses agentes etiológicos [2, 32]. Já a hiperplasia é caracterizada pelo aumento de volume decorrente da proliferação celular, não regride após a remoção do agente bacteriano [10, 15, 16].

O AG medicamentoso é uma patologia periodontal associada principalmente com administração de BCC, de imunossuppressores e de anticonvulsivantes. Seu primeiro relato na literatura data de 1939, associado à administração de fenitoína (fármaco largamente utilizado em tratamentos de epilepsia) [24]. Os BCC, foco do presente estudo, são associados a efeitos colaterais adversos, sendo um deles o AG. Tais fármacos são divididos em dois grupos com base em sua estrutura química: di-hidropiridina (nifedipino, anlodipino) e não di-hidropiridina (diltiazem, verapamil, flunarizina). O anlodipino é um fármaco di-hidropiridínico de terceira geração, comumente utilizado em pacientes hipertensos para prevenir e tratar angina e HAS [25].

Atualmente a HAS é considerada um expressivo problema de saúde pública, sobretudo em virtude da capacidade de gerar graves complicações e comorbidades, tais como a doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e, em alguns casos, morte súbita. Os métodos de tratamento para HAS baseiam-se majoritariamente nas mudanças de estilo de vida e terapia farmacológica adequada [7, 30].

O mecanismo básico de ação dos BCC se dá pela indução ao relaxamento da musculatura vascular lisa, vasodilatação coronária e periférica, além de

diminuição da frequência cardíaca e redução da força de contração do miocárdio. Essas drogas afetam principalmente a resistência das artérias, embora tenham uma ação venosa mínima. Graças à sua dupla ação nos vasos sanguíneos e no coração, os BCC são comumente usados para o tratamento de angina, hipertensão e arritmias cardíacas supraventriculares [30].

Apesar da diversidade farmacológica entre essas drogas, sugere-se que elas compartilhem mecanismos semelhantes em nível celular. Em relação às diferenças farmacológicas de cada grupo, eles se assemelham pelo fato de alterarem a resposta do tecido do hospedeiro, resultando em aumento da síntese de colágeno e alterações celulares no tecido conjuntivo [26].

A incidência e a gravidade da lesão podem aumentar se houver combinação com outros medicamentos ou entre eles, principalmente se aciclosporina for combinada com os fármacos BCC [12, 28]. De acordo com esse contexto, estima-se que a prevalência de AG varie de 5 a 50% para nifedipino e 3% para anlodipino [19, 27].

Clinicamente, o desenvolvimento de AG medicamentoso acarreta diferenças significativas em termos de profundidade de sondagem, sangramento à sondagem e nível de inserção clínica, quando avaliada antes e depois a manifestação de AG [30]. O tratamento odontológico pode ser fundamental para diminuir a incidência de doenças periodontais nessas regiões.

Em razão das altas taxas de recorrência de AG, as quais podem atingir até 34%, a terapia cirúrgica é frequentemente indicada, podendo ser necessária uma série de intervenções cirúrgicas para resolução do quadro clínico. Como alternativa à gengivectomia com uso de bisturi, a utilização de *laser* apresenta-se com vantagens referentes à redução a hemorragia transcirúrgica [21].

Após a realização dessa terapia e ao longo da terapia periodontal de suporte, constatou-se que, a longo prazo, não há diferenças significativas entre profundidade de sondagem e sangramento à sondagem quando diferentes terapias cirúrgicas são comparadas [21]. Outro estudo afirma que a terapia cirúrgica é mais eficaz que a não cirúrgica, considerando-se os mesmos parâmetros clínicos [11].

No entanto, no pós-cirúrgico a curto prazo, em um período de 6 meses, avaliaram-se o índice de placa e a profundidade de sondagem, os quais se mostraram superiores nas terapias com retalho periodontal em relação à gengivectomia com bisturi.

Ao se comparar essas técnicas com a gengivectomia a *laser*, os índices de profundidade de sondagem mostraram-se reduzidos, quando avaliados no período de até 6 meses [21].

É importante frisar que a intervenção cirúrgica representa um dispêndio econômico para o paciente, muitas vezes dificultando a correta condução do caso. Outro entrave relatado é que, por vezes, não há a possibilidade de substituição da medicação, fato que dificulta a resolução do caso. Adicionalmente, a substituição do fármaco pode não apresentar eficácia no tratamento da HAS, expondo o paciente a HAS não controlada [11].

Dentre as limitações encontradas na literatura, constatou-se a carência de estudos que possuíssem maior número amostral; a maioria esteve limitada a relatos de casos clínicos ou amostras não representativas. Outro fator relevante percebido foi o contraste de resultados propostos pelos diferentes estudos, os quais são conflitantes, além da limitação quantitativa de materiais com maior evidência científica disponíveis, como revisões sistemáticas.

## Conclusão

O AG medicamentoso é uma patologia cada vez mais recorrente na prática clínica e pode estar associado ao uso de BCC – predominantemente o nifedipino e o anlodipino –, os quais oferecem elevado risco de desenvolvimento de AG, principalmente quando administrados sem acompanhamento odontológico e associados aos fatores predisponentes. Deve-se atentar para as características clínicas dessa patologia, caracterizada pelo aumento de volume gengival, que dificulta a higienização bucal. Histologicamente, o AG apresenta-se com maior produção de MEC, acompanhada de redução da degradação de proteínas colágenas. Como terapêuticas indicadas, a literatura sustenta a existência de procedimentos cirúrgicos (gengivectomia tradicional com bisturi, gengivectomia a *laser* e rebatimento de retalho periodontal) e não cirúrgicos (substituição da medicação, profilaxia e procedimentos de raspagem e alisamento radicular).

## Agradecimentos

O presente estudo foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (Capes) – Código de Financiamento 001.

## Referências

1. Alshargabi R, Sano T, Yamashita A, Takano A, Sanada T, Iwashita M et al. SPOCK1 is a novel inducer of epithelial to mesenchymal transition in drug-induced gingival overgrowth. *Sci Rep*. 2020 Jun;10(1):1-15.
2. Ammirati E, Moroni F, Pedrotti P, Scotti I, Magnoni M, Bozzolo EP et al. Non-invasive imaging of vascular inflammation. *Front Immunol*. 2014 Aug;5:399.
3. Arun JL, Rani S, Manoj Kumar P. Adverse drug reactions associated with anti-hypertensive drugs and its management. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2016;41(1):33-7.
4. Bajkovec L, Mrzljak A, Likic R, Alajbeg I. Drug-induced gingival overgrowth in cardiovascular patients. *World J Cardiol*. 2021 Apr;13(4):68-75.
5. Balaji A, Balaji TM, Rao SR. Angiotensin II levels in gingival tissues from healthy individuals, patients with nifedipine induced gingival overgrowth and non responders on nifedipine. *J Clin Diagn Res*. 2015 Aug;9(8):Zc92-4.
6. Balan H, Popescu E, Angelescu G. Pathologic crossroads: cardio-vascular diseases, periodontal diseases and calcium antagonists. *J Med Life*. 2011;4(1):2-10.
7. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADDM et al. Brazilian guidelines of hypertension - 2020. *ABC Cardiol*. 2021;116:516-658.
8. Chapple IL, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontology*. 2018 Jun; 89(Suppl 1):S74-S84.
9. Chaturvedi R, Jain A. Amlodipine induced gingival enlargement - presentation of a clinical case series. *J Clin Exp Dent*. 2011;3(Suppl 1):390-4.
10. Cortelli JR, Lotufo RFM, Oppermann RV, Sallum AW, Costa FO. Glossário da Sociedade Brasileira de Periodontologia. *Rev Periodontia*. 2005;15(4):5-61.
11. Fardal O, Lygre H. Management of periodontal disease in patients using calcium channel blockers - gingival overgrowth, prescribed medications, treatment responses and added treatment costs. *J Clin Periodontol*. 2015 Jul;42(7):640-6.
12. Fornaini C, Rocca JP. Co 2 laser treatment of drug-induced gingival overgrowth - case report. *Laser Therapy*. 2012;21(1):39-42.
13. Gaur S, Agnihotri R. Is dental plaque the only etiological factor in Amlodipine induced gingival overgrowth? A systematic review of evidence. *J Clin Exp Dent*. 2018;10(6):e610-9.
14. De Oliveira Guaré R, Costa SC, Baeder F, Souza Merli LA, Santos MTBR. Drug-induced gingival enlargement: Biofilm control and surgical therapy with gallium-aluminum-arsenide (GaAlAs) diode laser - a 2-year follow-up. *Spec Care Dentist*. 2010 Mar-Apr;30(2):46-52.
15. Kala N, Babu SPKK, Manjeu J, Aadivalavan A, Khan R. Allele-specific polymerase chain reaction for the detection of single nucleotide polymorphism in amlodipine-induced gingival enlargement. *J Clin Pharm Ther*. 2018 Feb;43(1):110-3.
16. Kato T, Takiuchi H, Yamaguchi M, Naito T. Ca-channel blocker-induced gingival overgrowth that improved with non-surgical therapy during visiting care: a case report. *Gerodontology*. 2015 Dec;32(4):318-20.
17. Lauritano D, Lucchese A, Di Stasio D, Della Vella F, Cura F, Palmieri A et al. Molecular aspects of drug-induced gingival overgrowth: an in vitro study on amlodipine and gingival fibroblasts. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr;20(8):2047.
18. Livada R, Shiloah J. Calcium channel blocker-induced gingival enlargement. *J Hum Hypertens*. 2014 Jan;28(1):10-4.
19. MacBeth N, Sterlitz S, Bryce G. Amlodipine-induced gingival overgrowth in the peri-implant region: a review and case report. *Dent Update*. 2019;46(3):280-4.
20. Matsuda S, Okanobu A, Hatano S, Kajiya M, Sasaki S, Hamamoto Y et al. Relationship between periodontal inflammation and calcium channel blockers induced gingival overgrowth - a cross-sectional study in a Japanese population. *Clin Oral Investig*. 2019 Nov;23(11):4099-105.
21. Mavrogiannis M, Ellis JS, Seymour RA, Thomason JM. The efficacy of three different surgical techniques in the management of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*. 2006 Sep;33(9):677-82.
22. Moffitt M, Bencivenni D, Cohen R. Treatment modalities for drug-induced gingival enlargement. *J Dent Hyg*. 2012;86(4):272-7.

23. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45(Suppl 20):S17-27.
24. Paz OAG, Brito VF, Xerfan EMS. Hipertrofia gengival induzida por anlodipina. *Rev Bras Clín Méd*. 2011; 9(2):150-3.
25. Quenel L, Keribin P, Giran G, Tessier M-H, Lesclous P. Amlodipine-induced gingival enlargement: a case report. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2020 Jun;121(3):308-11.
26. Sharma PK, Misra AK, Chugh A, Chugh VK, Gonnade N, Singh S. Gingival hyperplasia: Should drug interaction be blamed for? *Indian J Pharmacol*. 2017 May-Jun;49(3):257-9.
27. Steffens JP, Marcantonio RAC. Classificação das doenças e condições periodontais e peri-implantares 2018: guia prático e pontos-chave. *Rev Odontol Unesp*. 2018;47(4):189-97.
28. Sunil PM, Nalluswami JS, Sanghar SJ, Joseph I. Nifedipine-induced gingival enlargement: correlation with dose and oral hygiene. *J Pharma Bioallied Sci*. 2012 Aug;4(Suppl 2):S191-3.
29. Trackman PC, Kantarci A. Molecular and clinical aspects of drug-induced gingival overgrowth. *J Dent Res*. 2015 Apr;94(4):540-6.
30. Ustaoglu G, Erdal E, Karas Z. Influence of different anti-hypertensive drugs on gingival overgrowth: a cross-sectional study in a Turkish population. *Oral Dis*. 2021 Jul;27(5):1313-9.
31. Vidal F, Souza RC, Ferreira DC, Fischer RG, Gonçalves LS. Influence of 3 calcium channel blockers on gingival overgrowth in a population of severe refractory hypertensive patients. *J Periodontal Res*. 2018 Oct;53(5):721-6.
32. Wang J, Arase H. Regulation of immune responses by neutrophils. *New York Acad Sci*. 2014;1319(1):66-81.
33. Zoheir N, Hughes FJ. The management of drug-influenced gingival enlargement. *Prim Dent J*. 2019;8(4):34-9.