

Hipertrofia gengival induzida por anlodipina*

Amlodipine induced gingival overgrowth

Otávio Augusto Gomes Paz¹, Vanessa Fernandes de Brito², Ellen Maria Sampaio Xerfan²

*Recebido do Centro Universitário do Pará (CESUPA), Área de Ciências Ambientais, Biológicas e da Saúde. Belém, PA.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A hipertrofia gengival (HG) é reconhecidamente um grave efeito adverso a medicamentos, frequentemente encontrado em pacientes em uso de imunossuppressores, anticonvulsivantes ou anti-hipertensivos. Nesta última classe, se destaca a nifedipina, porém tem sido crescente o número de casos secundários ao uso da anlodipina. O objetivo deste estudo foi observar na literatura os dados existentes sobre a epidemiologia, características clínicas e histopatológicas, a prevenção e o tratamento da HG associada a este fármaco.

CONTEÚDO: A coleta de dados foi realizada através dos Bancos de Dados BIREME, Pubmed e Medline. As palavras pesquisadas foram: aumento gengival, hipertrofia gengival, hiperplasia gengival, *amlodipine induced gingival overgrowth*, *gingival overgrowth induced by calcium channel blockers*, *drug induced gingival overgrowth*. No bando de dados BIREME foram encontrados 24 artigos referentes ao assunto pesquisado, na Pubmed e Medline foram encontrados 47 artigos pertinentes ao contexto enfocado. Do total, foram utilizados 34 artigos na revisão de literatura.

CONCLUSÃO: A anlodipina é um fármaco que comprovadamente atua no tecido gengival causando o seu aumento. Sendo assim, a HG induzida por este fármaco tem aspectos clínicos característicos e é uma reação adversa individualizada devido à influência multifatorial. Em razão do atual aumento do uso deste bloqueador de canal de cálcio, a incidência da HG torna-se cada vez mais crescente. Desta forma, por gerar comprometimento funcional e estético ao indivíduo acometido, é de suma importância o conhecimento desta condição pelos profissionais de saúde para que ocorra a correta identificação do quadro e o estabelecimento precoce de uma conduta terapêutica adequada.

Descritores: Anlodipina, Bloqueador de canal de cálcio, Hipertrofia gengival

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Gingival hyperplasia (GH) is admittedly a severe adverse effect of medications, frequently found in the immunosuppressors, anticonvulsivants or antihypertensives users. Among this last class of medications, nifedipine is featured, but adverse effects due amlodipine using have been increasing. The aim of this study was to examine the existing data on the literature about epidemiology, clinical and histopathological features, prevention and treatment of GH due this medication.

CONTENTS: The data collection was performed through BIREME, Pubmed and Medline databases. The words searched were: *gingival enlargement*, *gingival hypertrophy*, *gingival hyperplasia*, *amlodipine induced gingival overgrowth*, *gingival overgrowth induced by calcium channel blockers*, *drug induced gingival overgrowth*. In the BIREME databases were found 24 articles concerning on the topic searched, in Pubmed and Medline were found 47 relevant articles focused on the context. Totally, 34 articles of the literature review were used.

CONCLUSION: Amlodipine is a drug that acts in the gingival tissue inducing its enlargement. Therefore, GH induced by this drug has typical clinical features and is an individualized adverse effect by the multifactorial influence. Due to the current increase in the use of calcium channel blocker, the incidence of GH becomes increasingly common. However, by the functional and esthetic commitment of the affected individual, is of high importance the knowledge about this condition by health professionals aiming the correct identification of this case and the early establishment of an appropriate treatment.

Keywords: Amlodipine, Calcium channel blocker, Gingival hyperplasia

INTRODUÇÃO

A hipertrofia gengival (HG) induzida por fármacos é uma reação adversa intensa associada ao uso de medicamentos sistêmicos tais como a fenitoína, ciclosporina e bloqueadores dos canais de cálcio, dentre eles a anlodipina e a nifedipina¹.

Embora a incidência da HG induzida por nifedipina seja cerca de 14,7% a 83% dos pacientes, poucos relatos relacionados ao uso da anlodipina são descritos na literatura^{2,3}.

No entanto, durante os últimos anos a anlodipina tem sido usada com crescente frequência e também sido relatada por promover o crescimento gengival³.

1. Médico Reumatologista, Professor do Ambulatório de Reumatologia do Centro Universitário do Pará (CESUPA). Belém, PA, Brasil

2. Graduanda do Curso de Medicina do Centro Universitário do Pará (CESUPA). Belém, PA, Brasil

Apresentado em 03 de novembro de 2010

Aceito para publicação em 31 de março de 2011

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Dr. Otávio Augusto Gomes Paz

Av. Bráz de Aguiar, 786

66035-000 Belém, PA.

Fone/Fax: (91) 4005-0550

E-mail: otavionrp@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Foram consultados para a pesquisa as bases de dados na literatura BIREME, PubMed Medline.

O objetivo deste estudo foi demonstrar, através de revisão de literatura, os aspectos gerais referentes à hiperplasia gengival induzida por um bloqueador de canal de cálcio.

DEFINIÇÃO E BREVE HISTÓRICO

O aumento gengival, erroneamente confundido com a hiperplasia gengival inflamatória, é uma alteração induzida pelo uso de determinados fármacos terapêuticos e tem sido uma das doenças mais estudadas e investigadas na literatura científica periodontal, sendo, também, denominado de hipertrofia gengival⁴.

Esta denominação (aumento gengival ou hipertrofia gengival) é em função de um estudo histológico realizado em 1976 que demonstrou a ocorrência do aumento na síntese da matriz extracelular, principalmente do colágeno, no tecido gengival acometido⁵.

A primeira descrição desta alteração associada ao uso de medicamentos foi no ano de 1939, onde o crescimento gengival observado por Kimball⁶ em um paciente epilético ocorreu após a administração de fenitoína, anticonvulsivante muito utilizado também em outras doenças neurológicas.

Atualmente, além dos anticonvulsivantes, duas categorias de fármacos estão associadas com a hiperplasia gengival iatrogênica: os imunossupressores como a ciclosporina e a classe das diidropiridinas. Deste último grupo o fármaco mais comumente relatado é a nifedipina, mas outros fármacos bloqueadores de cálcio foram implicados como causadoras dessa alteração, entre elas está a anlodipina^{3,7,8}.

Apesar de poucos relatos a respeito da HG secundária a este fármaco, em 2006, foi reportado o aparecimento rápido do crescimento gengival em pacientes que receberam 10 mg por dia de anlodipina durante dois meses, enfatizando que a hipertrofia gengival pode ser um efeito colateral da anlodipina mesmo em curto prazo de administração e em doses pequenas⁹.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da hiperplasia gengival entre as três categorias de fármacos é diferente. Com o uso da fenitoína é de 50% dos pacientes que tomam este fármaco; com o uso da ciclosporina A, a prevalência é de 25% a 81%^{10,11}.

Entre os pacientes que usam os bloqueadores do canal de cálcio, a HG secundária à anlodipina relatada, são de 3,3% dos pacientes, sendo ainda inferior a taxa de pacientes em uso de nifedipina, com 47,8%^{12,13}.

A incidência e a gravidade da lesão podem aumentar se houver combinação com outros medicamentos ou entre estes, principalmente, se a ciclosporina for combinada com os fármacos bloqueadores de cálcio¹⁴.

Entre as faixas etárias mais afetadas por esta alteração estão as crianças, os adolescentes e os adultos jovens até 30 anos³.

Contudo, diversos fatores podem influenciar a relação entre estes fármacos e o tecido gengival. Sendo eles: a idade, a predisposição genética, as variáveis farmacocinéticas, alterações no tecido conjuntivo gengival, homeostase, histopatologia, alterações inflamatórias e a sua ação sobre os fatores de crescimento¹⁵.

Características clínicas

Normalmente, as alterações gengivais podem manifestar-se de um a três meses após o início do uso do fármaco e aumentam durante os próximos 12 a 18 meses, quando atingem um platô¹⁶. O seu início é preferencialmente nas regiões anterior, vestibular ou interproximal, com possibilidade de regressão do volume após a suspensão ou substituição do fármaco em uso¹⁷.

Estas alterações de volume variam de uma ligeira hiperplasia das papilas interdentárias até um crescimento no qual as coroas dentárias permanecem completamente cobertas pelo tecido alterado¹⁷. As papilas interdentais ficam hiperplásicas e extruem, formando massas teciduais de consistência firme, móveis e triangulares¹⁰.

A gravidade da HG pode estar ligada a fatores de risco específicos que incluem deficiente higiene oral, inflamação gengival pré-existente e terapia associada a uma combinação de fármacos indutores do crescimento tecidual^{18,19}.

A inflamação provocada por placa pode ser também importante no desenvolvimento e na expressão da HG. No entanto, 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^{18,19}.

Essas alterações associadas ao uso de bloqueadores de canais de cálcio, geralmente apresentam aspecto nodular característico, com mudanças de cor e consistência comumente observadas. O sangramento também é outro achado bastante habitual nos casos relatados, que associam o crescimento gengival a esta classe de medicamentos²⁰⁻²².

Aspectos histopatológicos

As características histológicas de todas as hiperplasias gengivais induzidas por fármacos são semelhantes, consistindo principalmente de tecido conjuntivo com um revestimento irregular de múltiplas camadas de epitélio paraqueratinizado de espessura variável²³.

A principal mudança encontrada no tecido 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 orientadas^{23,24}.

No caso dos bloqueadores de canais de cálcio, parece existir uma interação entre o fármaco e os fibroblastos locais que aumentam pela inflamação gengival²⁴.

Esta interação entre eles e os fibroblastos gengivais possivelmente é cálcio-dependente. Sendo assim, fármacos que afetam o metabolismo intracelular de cálcio ou seu transporte podem estimular fibroblastos gengivais a proliferarem²⁴.

Em alguns indivíduos, esta classe de medicamentos ao atuar reduzindo os íons de cálcio livre presentes no citoplasma celular, pode levar à redução da atividade da collagenase, diminuindo a degradação do colágeno, resultando em aumento gengival por acúmulo deste, devido a sua contínua formação^{25,26}.

Histologicamente, as características do crescimento gengival induzido pela nifedipina foram descritas como um espessamento das células da camada espinhosa, hiperqueratose leve a moderada, proliferação fibroblástica e fibrose da lâmina própria²⁷.

O tecido conjuntivo apresenta-se altamente vascularizado e ca-

racterizado por acúmulo de células de infiltrado inflamatório. O tipo de célula predominante no infiltrado é o macrófago, com linfócitos sendo observados em menor proporção²³.

Sendo assim, o crescimento gengival 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 em resposta a ação de determinados fármacos sistêmicos²⁸.

PREVENÇÃO E TRATAMENTO

A prevenção da HG baseia-se, basicamente, na instituição de um programa rígido de controle de placa antes do início do tratamento com o fármaco causador do crescimento gengival. Este procedimento resulta em diminuição tanto da incidência quanto da gravidade do quadro clínico²⁹.

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 si²⁹. Entre elas, a terapia periodontal conservadora, que é muitas vezes a primeira medida e inclui profilaxia profissional frequente, raspagem e alisamento radicular, além de um regime rigoroso de controle de placa pelo paciente. Isto gera uma redução do componente inflamatório do excesso tecidual e diminui a necessidade de remoção cirúrgica²⁰.

A substituição do fármaco por outro alternativo também é considerada uma opção. Geralmente essa conduta leva à regressão espontânea da alteração gengival e reversão do quadro com melhora dos sinais clínicos em cerca de quatro semanas após a substituição do fármaco, sempre associada a cuidados orais caseiros. No caso dos bloqueadores de cálcio, uma alternativa tem sido a isradipina^{30,31}.

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 a eliminação cirúrgica do tecido em excesso por meio de técnicas convencionais ou gengivectomia a laser. No entanto, a recidiva é comum, principalmente em indivíduos com menos de 25 anos^{30,32}.

Nota-se que há várias maneiras de tratamento para resolução dos casos de HG induzida por fármacos. 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 tratamento³⁰.

CONCLUSÃO

Os bloqueadores do canal de cálcio, como a anlodipina, são fármacos comprovadamente capazes de modificar a resposta dos tecidos gengivais e induzir seu crescimento. Porém nem todos os pacientes que usam essas medicações desenvolvem tal alteração, o que enfatiza a existência da natureza multifatorial³⁰.

Dessa forma, em virtude do crescente uso desta classe de anti-hipertensivos, vários estudos têm sido realizados com o objetivo de explicar sua possível relação com o crescimento gengival.

Tal interesse se deve à importância que vem sendo dada às relações existentes entre doenças odontológicas e fatores sistêmicos

que podem modificar o curso ou a expressão do crescimento do tecido gengival, bem como ao impacto dessas doenças no contexto da saúde geral. No entanto, a patogenia da HG permanece desconhecida.

Sendo assim, por provocar problemas estéticos e funcionais aos pacientes, o entendimento da hipertrofia gengival pelos profissionais de saúde é de fundamental importância para a sua resolução.

REFERÊNCIAS

1. Meraw SJ, Sheridan PJ. Medically induced gingival hyperplasia. *Mayo Clin Proc* 1998;73(12):1196-9.
2. Harel-Raviv M, Eckler M, Lalani K, et al. Nifedipine-induced gingival hyperplasia. A comprehensive review and analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79(6):715-22.
3. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM, et al. Amlodipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1994;21(4):281-3.
4. Estela SG, Renata CS, Germanes CFS, et al. Diagnostico e tratamento do aumento gengival induzido por drogas. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac, Camaragibe* 2009;9(1):59.
5. Hassell TM, Page RC, Narayanan AS, et al. Diphenylhydantoin (dilantin) gingival hyperplasia: drug-induced abnormality of connective tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976;73(8):2909-12.
6. Kimball OP. The treatment of epilepsy with sodium diphenyl hydantoinate. *J Am Med Assoc* 1939;112(21):1244-6.
7. Rateitschak-Pluss EM, Hefti A, Lortscher R, et al. Initial observation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. *J Clin Periodontol* 1983;10(3):237-46.
8. Lederman D, Lumerman H, Reuben S, et al. Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;57(6):620-2.
9. Lafzi A, Farahani RM, Shoja MA. Amlodipine-induced gingival hyperplasia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11(6):E480-2.
10. Angelopoulos AP, Goaz PW. Incidence of diphenylhydantoin gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972;34(6):898-906.
11. Seymour RA, Jacobs DJ. Cyclosporin and the gingival tissues. *J Clin Periodontol* 1992;19(1):1-11.
12. Jorgensen MG. Prevalence of amlodipine-related gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1997;68(7):676-8.
13. Nery EB, Edson RG, Lee KK, et al. Prevalence of nifedipine-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1995;66(7):572-8.
14. Margiotta V, Pizzo I, Pizzo G, et al. Cyclosporin- and nifedipine-induced gingival overgrowth in renal transplant patients: correlations with periodontal and pharmacological parameters, and HLA-antigens. *J Oral Pathol Med* 1996;25(3):128-34.
15. Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1996;23(3 Pt 1):165-75.
16. Dahllöf G, Reinholt FP, Hjerpe A, et al. A quantitative analysis of connective tissue components in phenytoin-induced gingival overgrowth in children. A stereological study. *J Periodontol* 1984;19(4):401-7.
17. Costa SR, Gasparini DO, Valsecia ME. Hiperplasia gengival inducida por fármacos en el nordeste argentino. *Rev Asoc Odontol Argent* 2004;92(3):267-71
18. Brown RS, Beaver WT, Bottomley WK. On the mechanism of drug-induced gingival hyperplasia. *J Oral Pathol Med* 1991;20(5):201-9.
19. Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, et al. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community-based study. *J Periodontol* 1999;70(1):63-7.

20. Hancock RH, Swan RH. Nifedipine-induced gingival overgrowth. Report of a case treated by controlling plaque. *J Clin Periodontol* 1992;19(1):12-4.
21. Nishikawa S, Tada H, Hamasaki A, et al. Nifedipine-induced gingival hyperplasia: a clinical and in vitro study. *J Periodontol* 1991;62(1):30-5.
22. Tavassoli S, Yamalik N, Caglayan F, et al. The clinical effects of nifedipine on periodontal status. *J Periodontol* 1998;69(2):108-12.
23. Boltchi FE, Rees TD, Iacopino AM. Cyclosporine A-induced gingival overgrowth: a comprehensive review. *Quintessence Int* 1999;30(11):775-83.
24. Seymour RA. Calcium channel blockers and gingival overgrowth. *Br Dent J* 1991;170(10):376-9.
25. Gonçalves D, Correa FOB, Orrico SRP, et al. Medicamentos anti-hipertensivos com influência no tecido gengival: relato de caso clínico. *J Bras Clin Odontol Integr* 2004;8(44):114-7.
26. Guimarães Júnior J. Hiperplasia gengival medicamentosa - Parte I. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2007;13(1):33-6.
27. Hallmon WW, Rossmann JA. The role of drugs in the pathogenesis of gingival overgrowth. A collective review of current concepts. *Periodontol* 2000;21:176-96.
28. Marshall RI, Bartold PM. Medication induced gingival overgrowth. *Oral Dis* 1998;4(2):130-51.
29. Seymour RA, Smith DG. The effect of a plaque control programme on the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival changes. *J Clin Periodontol* 1991;18(2):107-10.
30. Souza DF, Chiapinotto GA, Martos J. Indução de hiperplasia gengival associada ao uso de bloqueadores do canal de cálcio. *Rev Sul-Bras Odontol* 2009;6(4):447-53.
31. Westbrook P, Bednarczyk EM, Carlson M, et al. Regression of nifedipine-induced gingival hyperplasia following switch to a same class calcium channel blocker: isradipine. *J Periodontol* 1997;68(7):645-50.
32. Pan WL, Chan CP, Huang CC, et al. Cyclosporine-induced gingival overgrowth. *Transplant Proc* 1992;24(4):1393-4.