

## ULCERAÇÕES ORAIS ASSOCIADAS À TERAPEUTICA COM O INIBIDOR DO ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA ENALAPRIL

Francisco Salvado\*, Albano Cardoso\*

**RESUMO:** À medida que novos fármacos vão sendo introduzidos no mercado, aumenta também a frequência de lesões orais iatrogénicas.

O objectivo deste artigo é chamar a atenção para a possibilidade de aparecimento de ulcerações orais em doentes tratados com enalapril.

**ABSTRACT:** The drug related oral complications are very frequent and the diagnosis are not very simple. Sometimes, diagnosis must be made with other diseases with the same clinical features.

The authors emphasize the possibility of association between enalapril and oral ulceration.

**Palavras-chave:** Ulceração oral, enalapril, captopril.

**Key-words:** Oral ulceration, enalapril, captopril.

### INTRODUÇÃO

Os inibidores do enzima de conversão da Angiotensina (IECA) introduzidos no início da década de 80 no mercado farmacêutico, têm apresentado múltiplas provas de eficácia e segurança no tratamento quer da hipertensão arterial, quer da insuficiência cardíaca.

O seu mecanismo de acção consiste na inibição a nível plasmático e tecidual, da conversão da angiotensina I em angiotensina II, diminuindo

assim a resistência vascular sistémica, baixando a pressão arterial, melhorando a função cardíaca e a perfusão dos órgãos vitais: rim, cérebro e coração (1). Outros autores (2) descrevem também uma redução da aldosterona plasmática bem como outros mecanismos independentes da renina, nomeadamente um aumento da actividade parassimpática.

Investigadores SOLVD (3,4) efectuaram um estudo sobre 6800 doentes em terapêutica com enalapril tendo verificado a redução da mortalidade cardiovascular em 15%, da incidência de enfarte do miocárdio em 23% e do número de hospitalizações em 36%. Marc A. Pfeffer et al. (5), verificaram que o tratamento com captopril melhora o prognóstico de sobrevida ao enfarte do miocárdio. Daqui se pode concluir que no futuro

\* Médico

Unidade de Cirurgia e Medicina Oral  
Consulta de Estomatologia (Dr. Sá e Melo)  
Hospital de Santa Maria

## ULCERAÇÕES ORAIS ASSOCIADAS À TERAPÉUTICA COM O INIBIDOR DO ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA ENALAPRIL

haverá um cada vez maior número de doentes utilizando este tipo de fármacos.

Quando foram sintetizados a prescrição dos IECA foi rodeada de grande precaução devido a potenciais efeitos secundários. Posteriores avaliações estatísticas e de farmacocinética, vieram comprovar que são fármacos seguros, mesmo em doentes com asma brônquica, depressão, gota, Diabetes Mellitus, disfunção sexual e fadiga crônica (6,12). As poucas contraindicações conhecidas, (e mesmo estas "dose related") referem-se a doentes com insuficiência renal e hipercaliémia. Excluídos estão obviamente os doentes com fenómenos de hipersensibilidade à droga.

### CASO CLÍNICO

Tratava-se de um homem de 70 anos, caucasiano com hipertensão arterial (classe II da W.H.O.), observado na Unidade de Cirurgia e Medicina Oral da Consulta de Estomatologia do H.S.M. por "Ulcerações orais".

A hipertensão arterial diagnosticada há 15 anos, foi controlada até Março de 1991 com propanolol 360 mg/dia; em Abril do mesmo ano a dose do propanolol foi reduzida para 100 mg/dia e iniciando enalapril 20mg/dia. Em Julho de 1991, desenvolve um quadro de ulcerações orais generalizadas, algumas coalescentes de margens irregulares, com fundo necrótico esbranquiçado; estas lesões eram dolorosas ao toque e as zonas claras não eram destacáveis; a língua e as zonas gengivais estavam poupadadas; não havia adenopatias nem aparente etiologia traumática (Fig. 1).



Fig. 1

O estado geral, o equilíbrio estato ponderal e a higiene oral eram aceitáveis; os exames complementares de diagnóstico efectuados em Junho de 1991 mostravam: Hgb 14,8g/dl, Leucocitos  $7,5 \times 10^9$  1 Proteínas séricas 7mg/dl, ácido úrico, 4,8, glicémia 74; cálcio 8,5mg/100ml; fósforo 3,8mg/100ml; Células LE negativas e anticorpos anti DNA negativos.

O doente foi tratado com aplicação tópica de corticóides e lavagens orais com tetraciclina soluta. As úlceras persistiram até à substituição do enalapril pela terapêutica unitária com propanolol.

Durante os meses de Setembro, Outubro e Novembro o doente manteve-se assintomático.

Em Dezembro 1991 e por indicação do cardiologista reiniciou o enalapril tendo recorrência das ulcerações quatro dias após. Passou de novo a terapêutica unitária com propanolol desaparecendo o quadro ulceroso.

### DISCUSSÃO

O primeiro IECA a ser usado clinicamente foi o captopril. Apesar da sua grande eficácia farmacológica foi associado com alguma frequência a reacções secundárias mais ou menos graves. A possibilidade de associação entre o grupo sulfidrilo do captopril e as reacções adversas estimulou a pesquisa farmacológica para a síntese de um novo IECA (6). Assim foi recentemente introduzido o enalapril cujo componente activo (o ácido enalaprilico) é fracamente absorvido, pelo que é administrado sob a forma de ester, passando a droga activa depois de hidrolizado.

As complicações secundárias mais frequentes dos dois IECA comercializados são, o rash cutâneo, as alterações do paladar, a neutropénia, a proteinúria, as cefaleias, a fadiga e a hipotensão (Quadro I); todas elas menos frequentes no enalapril (6).

As alterações do paladar, são os efeitos secundários orais mais frequentemente descritos e sempre associados ao captopril. Disgeusias e raramente ageusias ocorrem sobretudo em doentes a tomar doses elevadas de IECA quando há "clearance" renal diminuído. Por mecanismos ainda pouco esclarecidos, as alterações do paladar desaparecem com o uso prolongado do medicamento (1,6,8,9,10).

As manifestações orais da terapêutica com ena-

## ULCERAÇÕES ORAIS ASSOCIADAS À TERAPÊUTICA COM O INIBIDOR DO ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA ENALAPRIL

**QUADRO I**

Efeitos Colaterais	Captopril n=4849	Enalapril n=2203
Rash	6,0%	1,5%
Alter. do Paladar	3,1%	0,5%
Neutropenia	0,04%	0,06%
Proteinuria	0,6%	1,4%
Cefaleias	2,9%	5,6%
Fadiga	2,7%	5,1%
Hipotensão	2,5%	2,4%

The Lancet, January, 1985

lapril, são extremamente raras havendo apenas algumas referencias a casos isolados.

Um caso dramático de "Scalded Mouth" com hiperestesia generalizada das mucosas e não apresentando especificidade para qualquer tipo de alimentos, foi relacionado com altas doses de maleato de enalapril (9).

A reacção liquenoide também foi descrita como complicação aparente, sendo associada às alterações do paladar; o quadro regrediu com a suspensão da droga mas não foi possível comprovar a relação causa efeito; por outro lado, alguns autores discutindo a etiologia do líquen plano (10) afirmaram que as drogas associadas a esta patologia actuariam mais como agentes precipitantes do que como agentes etiológicos primários (11,17).

O angioedema embora raro (0,1 a 0,2%), pode estar associado a qualquer dos IECA e reveste-se de uma gravidade importante; envolve a face, lábios, faringe, laringe e pavimento da boca, tendo uma especial predilecção pela língua. A etiologia é não imunogénica e parece estar relacionada com o aumento da actividade da bradiquinina cuja degradação é retardada pelos IECA. Pode ocorrer a qualquer momento apesar do fármaco estar a ser bem tolerado durante bastante tempo. O tratamento inclui além das medidas de suporte vital, a paragem do fármaco e a administração de esteróides, antihistamínicos e epinefrina. Os doentes com história anterior de angioedema idiopático, parecem mais propensos a este tipo de acidente (9,13,14,15,16).

As ulcerações orais foram até agora associadas apenas ao captopril. O mecanismo etiopatogénico

é desconhecido, embora se descrevam infiltrações linfocitárias no material de biópsia (7). O tratamento com antissépticos e esteróides locais tem-se mostrado ineficiente. Estas lesões, não apresentam localização específica, parecendo no entanto poupar o tecido gengival. São dolorosas e apresentam bordos irregulares e fundo necrótico esbranquiçado não destacável. Caracteristicamente regredem com a suspensão da terapêutica não tendo tendência a recidiva expontânea.

A associação ao uso do enalapril é invulgar e reveste-se de alguma importância devido à disseminação da terapêutica com este tipo de fármaco.

### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Senhora Doutora Margarida Grão a colaboração prestada na pesquisa bibliográfica.

### BIBLIOGRAFIA

- 1 — THIND G.S.: Angiotensine converting Enzyme inhibitors: comparative structure and pharmacodynamics. *Cardiovasc-drugs-Thera.* 1990; 4 (1) 199-206.
- 2 — ATHISON AB et al. Captopril in the treatment of clinical hypertension and cardiac failure. *Lancet* 1979; 11:836-839.
- 3 — The SOLVD Investigators: N. Eng. J. Med. 1991; 325:293-302.
- 4 — The SOLVD Investigators — Effect of enalapril on mortality an the development of heart failure in asymptomatic Patients with reduced left ventricular ejection fractions; *New. Eng. J. Med.* 327; 10; 1992: 685-681.
- 5 — MARC PFEFFER. — Effect of captopril on mortality and morbility in patients with ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New Eng. J. Med.* 327; 10; 1992; 669-677.
- 6 — C.R.W EDWARD et al — Angiotensin converting enzyme inhibitors: past present and bright future. *Lancet*; 1985; 30-37.
- 7 — JACKSON et al: Lack of cross sensitivity between captopril e enalapril. *Aust-N-Z-J-Med* 1988; 18 (1) p 21-27.
- 8 — J.J. McNEIL: Taste loss associated with oral captopril treatment. *Brit. Med. Journal.* Dec 1979; 1555-1596.
- 9 — VLASSES P.M.: Scalded Mouth caused by angiotensine converting enzyme inhibitors. *Brit. Med. Journal*, 284, 1982, 1672-1673.
- 10 — NORMAN A.: Firth; Angiotensine Converting Enzyme inhibitors implicated in oral mucosal lichenoid reactions. *Oral Surg.* Jan. 1989 (41-44).

ULCERAÇÕES ORAIS ASSOCIADAS À TERAPÊUTICA COM O INIBIDOR DO ENZIMA  
DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA ENALAPRIL

- 11 — CHAN NY, READE P.C.: Allopurinol amplified reactions lichenoid of the oral mucosa. *Oral Surg. Oral Med. Oral Path.* 1984; 58:397-400.
- 12 — GAVRAS et al.: Clinical utility of angiotensive converting enzymes inhibitors in hypertension. *Am. J. Med.* 1986; 81:28-31.
- 13 — CANDELARIA et al.: Angioedema associated with A.C.E.I. *Journal Oral Max. F. Surgery* 1991; 49 (11) 1237-1239.
- 14 — ROBERTS J.R.: Clinical characteristics of A.C.E.I. induced angioedema. *Ann. Int. Med.* 1991; 20 (5):555-556.
- 15 — DIRARDO L.J. et al.: A.C.E.I. induced angioedema of head and neck. *Trans. Pa. Acad. Ophtal. Otolaryng.* 1990; 42:998-1001.
- 16 — SEIDMAN M.D. et al *Angioedema related to A.C.E.I. Otolaryngol. Head and Neck Surg.* 1990; 102 (6):727-731.
- 17 — FIRTH N.A. et al.: A.C.E.I. implicated in oral mucosal lichenoid reactions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1989; 67 (1) 41-44.
- 18 — SEEDAT YK *aphthous Ulcers of mouth from captopril. The Lancet Dec.* 15; 1979-1297.

Correspondência para:  
Francisco Salvado e Silva  
Consulta de Estomatologia  
Hospital de Santa Maria  
Av. Egas Moniz — Lisboa