

HIPERPLASIAS GENGIVAIAS IATROGÉNICAS

Academia Portuguesa de Medicina Oral
Grupo de trabalho 7: Patologia Oral Iatrogénica
Tema: Hiperplasias Gengivais Iatrogénicas
Lisboa, Março de 1993

Américo Afonso, António Mano Azul, Francisco Salvado (relator),
Helena Rebelo (coordenadora), Luis Vasconcelos

RESUMO: Os autores fazem uma revisão das Hiperplasias Gengivais associadas à terapêutica com fenitoína, ciclosporina A e as drogas do grupo dos antagonistas do cálcio. Abordam aspectos da farmacologia das referidas drogas e também da epidemiologia, clínica, histologia e etiopatogenia da patologia gengival associada. Defendem uma abordagem de tratamento destas situações dirigida a combater o componente inflamatório, evitando alterar a medicação.

Apresentam um esquema de prevenção e tratamento.

CONCEITO

Por definição, Hiperplasia Gengival, é um aumento de volume da gengiva produzido por um aumento, em número, dos seus elementos componentes, (fibroblastos, céls. epiteliais, fibras e elementos vasculares) nas mesmas proporções às encontradas na gengiva normal; a natureza é, assim, não inflamatória, e, nas hiperplasias gengivais iatrogénicas, a droga será o único factor etiológico. De facto, estas situações podem ocorrer na presença de quantidades mínimas de placa bacteriana e muitas vezes não se desenvolvem ainda que exista abundante placa bacteriana e inflamação gengival. No entanto, em geral, a presença de placa bacteriana é uma constante ocupando o componente inflamatório um volume importante da lesão.

Pelo acima exposto pensamos ser mais correcta a denominação "aumentos de volume gengivais".

DROGAS ASSOCIADAS

Fenitoína (5,5-Difenilhidantoína) — PHT

É um anticonvulsivante utilizado no tratamento da epilepsia desde 1938, continuando, actualmente, a ser a principal droga utilizada para controlar estes doentes que representam entre 3% e 6% da população.

É sempre utilizada em tratamentos crónicos, maioritariamente em crianças e adolescentes e, em muitos casos, em indivíduos incapacitados de realizar adequadamente o seu controlo da placa bacteriana.

Mecanismo de ação: a fenitoína tem a capacidade de estabilizar a membrana neuronal por bloqueio dos canais de sódio/potássio e de cálcio, neutralizando assim os fenómenos de hiperexcitabilidade. Deprime a função da parte motora a nível do cortéx do SNC sem afectar as zonas

sensitivas adjacentes.

Efeitos adversos: imunosupressão, alteração do metabolismo das suprarrenais, depleção do ác. fólico, teratogenicidade e "hiperplasia gengival", a qual foi descrita já em 1939 (Kimball).

Nomes comerciais:

Hidantina, OM Hidantoína, Antisacer, Comital L

Ciclosporina-A/CSA

É uma substância de origem fúngica cuja capacidade imunossupressora foi descoberta em 1977 (Borel). A sua utilização primária é pós-cirurgia de transplante de órgãos, na prevenção dos fenómenos de rejeição; posteriormente o seu campo de aplicação foi ampliado para uma série de doenças cuja natureza parece ser autoimune: Diabetes tipo I, Doença de Behçet, Doença Intraocular Inflamatória, Artrite Reumatóide e Psoriásica, Esclerose Múltipla, Polimiosite e Dermatomiosite, variadas situações na área da Dermatologia, Doença de Crohn, Lupus Eritematoso, etc.

Na área oral é utilizada, em aplicação tópica, nas ulcerações recorrentes e nas doenças ulcerativas ou bolhosas.

Mecanismo de acção: Leva à supressão da proliferação dos linfócitos T Helper, diminuindo a produção, por parte destes linfócitos, de IL-2 (T-cell growth factor) e também a sua capacidade de resposta a esta linfoquina. Esta acção depende da união da CSA à calmodulina, proteína intracelular dependente do ião cálcio.

Quando administrada nas doses terapêuticas, a CSA não afecta a actividade da medula óssea e dos linfócitos B, o que permite a estes doentes manter a resposta humoral contra a infecção por possíveis bactérias patogénicas.

Graças a esta droga, a sobrevida no 1.º ano pós-transplante hepático passou de 35% para 70%.

É uma droga que se pode considerar insubstituível, utilizada sempre em terapêutica crónica, muitas vezes em doentes muito debilitados e a sua aplicação em jovens está a aumentar.

Efeitos adversos: Nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, neurotoxicidade, hipertensão e "hiperplasia gengival".

Nome comercial:

Sandimmun

Antagonistas do Cálcio

(nifedipina, verapamil, felodipina, diltiazem)

É um grupo de drogas de utilização crescente no tratamento da hipertensão, algumas arritmias (apenas verapamil e diltiazem), no pós-enfarre e no tratamento e prevenção da insuficiência coronária.

São drogas administradas a uma proporção importante da população e que está a aumentar; são tratamentos sempre crónicos.

Mecanismo de acção: Bloqueiam os canais de transporte lento de Ca²⁺ para o interior da célula miocárdica e do músculo liso vascular. Assim, deprimem a contractilidade cardíaca e causam vasodilação coronária e periférica.

Efeitos adversos: Cefaleias, tonturas, hipotensão, taquicardia reflexa, rubor facial e "hiperplasia gengival".

Nomes comerciais:

Nifedipina: *Adalat, Coronex, Nifedat, Niperton*

Verpamil: *Isoptim*

Diltiazem: *Dilfar, Diltiem, Herbesser, Tiadil*

EPIDEMIOLOGIA

Os resultados dos vários estudos de prevalência são bastantes dispares para todas as drogas, o que resulta da conjugação de uma série de factores:

— Dimensão das populações de estudo, que é extremamente variável e, na maior parte dos casos demasiado reduzida para chegar a resultados estatisticamente válidos.

— Ausência de critérios para definir "hiperplasia".

— Variável Higiene Oral não controlada ou avaliada por critérios subjectivos.

— Outras variáveis não controladas: Idade, tempo de tratamento, dosagem e concentração plasmática da droga.

PHT

Início: até ao 3.º mês.

Máxima expressão: 12-18 meses

Incidência: valores com grande discrepância nos vários estudos — entre 0% e 85%; em geral cerca de 50%

(Angelopoulos, Livingston, Babcock, Hassell)

Maior incidência em indivíduos jovens e em hospitalizados;

Não há predomínio quanto a sexo e raça.

Com raras exceções encontradas na bibliografia, não ocorre em desdentados nem em zonas edêntulas.

CSA

Semelhante à PHT excepto:

Incidência: 25-81%, em geral 30% (Seymor, Barber, Daley, Friskopp)

Nos transplantados de medula a incidência parece ser muito menor, cerca de 2% (Beveridge).

Referência a "hiperplasia gengival" periimplantar (experimentação animal) (Gunay, 1991).

Antagonistas do cálcio

Estudos com populações muito reduzidas; basicamente casos clínicos)

Nifedipina

A mais estudada;

Incidência: resultados variáveis, podendo chegar a 83% (Fattore, 1991)

Várias referências a casos clínicos.

Verapamil

Incidência inferior a 5% (Miller, 1992)

Felodipina

Referência a casos clínicos.

Diltiazem

Referência a casos clínicos.

CLÍNICA

É basicamente semelhante para todas as drogas.

Início: Em geral, nos sectores anteriores, em interproximal.

A "hiperplasia" parece desenvolver-se a partir do interior do sulco gengival. Ao progredir, coalesce sobre os dentes, por vestibular e lingual/palatino formando pseudobolsas de profundidade variável e extende-se para os segmentos posteriores.

Afecta exclusivamente a gengiva (livre, aderente, interproximal), sem se extender para o palato (apesar de este ser também queratinizado), nem ultrapassar a união mucogengival para a mucosa alveolar.

Pode cobrir totalmente os dentes, interferindo com a oclusão.

Cria diastemas com facilidade e pode impedir a erupção.

É indolor.

A textura superficial, consistência, cor e tendência para a hemorragia dependem do grau de inflamação associada.

Nos poucos casos descritos em que a quantidade de placa bacteriana é mínima, a superfície é nodular, a consistência firme, a cor rosa claro e a tendência para a hemorragia é mínima.

Na maioria dos casos, o componente inflamatório e a acumulação de placa bacteriana são muito importantes, surgindo a superfície brilhante, consistência esponjosa, cor vermelha e grande tendência para sangrar.

A ocorrência de destruição periodontal associada é rara nos doentes medicados com PHT, passando-se o oposto com os antagonistas do cálcio, o que provavelmente estará relacionado principalmente com a diferença dos grupos etários correspondentes. A imunossupressão causada pela PHT pode também contribuir para que a destruição de osso alveolar seja mínima nos doentes medicados com esta droga (Seymor et al, 1985).

A relação entre a dose e o grau de "hiperplasia" não é clara mas a concentração sérica parece correlacionar-se com a gravidade da lesão gengival.

Não há consenso quanto à relação exacta entre a acumulação de placa bacteriana e a ocorrência e gravidade da "hiperplasia", ainda que a clínica aponte para que esta exista.

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

Em todos os estudos encontram-se descritos elementos de hiperplasia associados a importante infiltrado de células inflamatórias.

Componente hiperplásico: acantose, em geral paraqueratose, projeções epiteliais profundas no conjuntivo ("test-tube"); conjuntivo bem organizado, com proliferação fibroblásticas, abundantes fibras de colagénio e componente não-colagénico composto por glicosaminoglicanos constituindo uma proporção importante do tecido. Especialmente com PHT, as fibras parecem mais finas e curtas, devido à compressão causada pela acumulação de glicosaminoglicanos.

Componente inflamatório: Células mononucleares principalmente plasmócitos e também linfócitos T e monócitos.

Não é um tecido muito vascularizado excepto quando ocorrem fenómenos de inflamação aguda (vasculite), por acumulação de placa bacteriana.

ETIOPATOGENIA

O mecanismo etiopatogénico exacto é desco-

HIPERPLASIAS GENGIVAIAS IATROGÉNICAS

nhecido. No entanto, há uma série de factores que contribuem para o desenvolvimento da "hiperplasia gengival".

Estudos experimentais com culturas celulares, demonstraram existir uma acção específica da droga ou dos seus metabolitos sobre os fibroblastos gengivais, estimulando a proliferação e/ou a síntese proteica e de glicosaminoglicanos (Brown, Seymour, Bartold, Barber, Modéer Schincaglia).

Outro factor de reconhecida importância é a inflamação local pela placa bacteriana.

Outros factores descritos:

— Diminuição na concentração de ác. fólico (PHT) leva à formação de colágenase inactiva (diminuição da síntese do activador, que é folato dependente).

— Interferência com o mecanismo de transporte de cálcio com alteração da taxa de proliferação fibroblástica.

São necessários mais estudos a nível celular para clarificar o processo patogénico.

Actualmente pensa-se ser uma situação multifatorial em que as acções específicas da droga poderão funcionar como factores predisponentes a irritação local pela placa bacteriana como desencadeante da situação clínica.

PREVENÇÃO/TRATAMENTO

Pensamos ser importante estabelecer uma filosofia de prevenção e tratamento nestas situações cuja etiopatogenia não é ainda perfeitamente conhecida.

Em relação à prevenção, que, basicamente, se traduz na promoção da Saúde Periodontal, só

QUADRO II

Procedimentos preventivos aconselhados em todos os casos em que não existe "hiperplasia" e o doente está medicado ou vai iniciar medicação com PHT, CSA ou antagonistas do cálcio

PREVENÇÃO: PROMOÇÃO DA SAÚDE PERIODONTAL

I — Em todos os casos:

Destartarização

Higiene Oral:

Escovagem intrasucular

Métodos de limpeza interproximal (fio, escovilhão)

Controlo químico da placa bacteriana (não clorhexidina)

II — Casos específicos

Doentes com periodontite:

Destartarização

Alisamento radicular

Reavaliação

Cirurgia periodontal, caso esteja indicado

Doentes com prótese fixa:

Espaços para limpeza interproximal

Margens adaptadas

Doentes com prótese removível:

Eliminar próteses acrílicas

Próteses esqueléticas evitando barras e retentores sobre a gengiva marginal

Aconselhar dormir sem as próteses

Doentes incapacitados:

Considerar a substituição da higiene oral mecânica por controlo químico da placa com clorhexidina a 0,2% ou 0,12%.

Ortodôncia:

Adiar início do tratamento para após 6m. de medicação com droga

Não usar aparelhos removíveis

Aparelhos fixos com alguns cuidados:

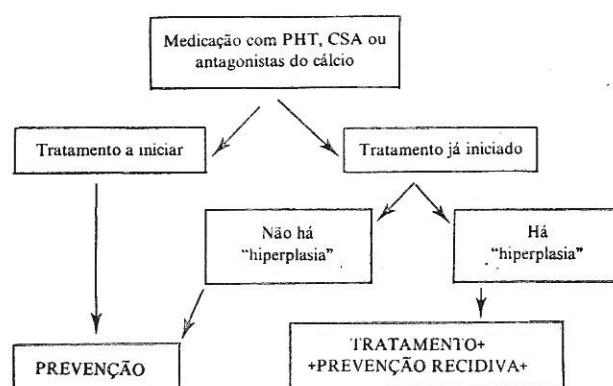
Controlo HO semanal; substituir bandas por brackets; no tocar a gengiva com aparelho; retirar todas as aplicações logo que o objectivo se tenha atingido

Implantes:

Não há contraindicação desde que a HO seja adequada

QUADRO I

Diagnóstico / Plano de Tratamento



pode conseguir-se quando existir um esforço interdisciplinar nesse sentido, isto é quando tivermos sido capazes de alertar os colegas nefrologistas, cardiólogos e neurologistas para este efeito secundário das drogas que utilizam e, principalmente, para o facto de que, instaurando medidas preventivas adequadas e fazendo uma manutenção rigorosa a estes doentes, podemos evitar (ou reduzir ao mínimo), as formas mais graves das "hiperplasias" gengivais iatrogénicas.

Em relação ao tratamento da "hiperplasia gengival" establecida, há que ter em conta que todas estas drogas são bastante importantes do ponto de vista médico (no caso da CSA é insubstituível) pelo que, na nossa opinião, o tratamento das "Hiperplasias" Gengivais Iatrogénicas deve ser abordado no sentido de controlar o componente inflamatório (corrigindo posteriormente o contorno gengival, se necessário), sem alterar a medicação.

Vários estudos apontam para que, com esta abordagem, se possa resolver a situação e prevenir a recidiva, não havendo, no entanto, consenso.

Caso haja fracasso no tratamento, ou não seja possível prevenir a recidiva, deve considerar-se a substituição da droga, e contactar-se para isso o

médico assistente do doente.

Apresentamos em seguida, esquematicamente, quais os procedimentos preventivos e de tratamento que pensamos serem os adequados para todos os doentes medicados ou a iniciar medicação com fenitoína, ciclosporina-A ou qualquer droga do grupo dos antagonistas do cálcio.

Quando o doente surge com "hiperplasia" gengival já estabelecida aconselhamos uma estratégia de tratamento tendo em vista, como já referimos, restabelecer a Saúde Periodontal e corrigir o contorno alterado sem modificar a terapêutica farmacológica.

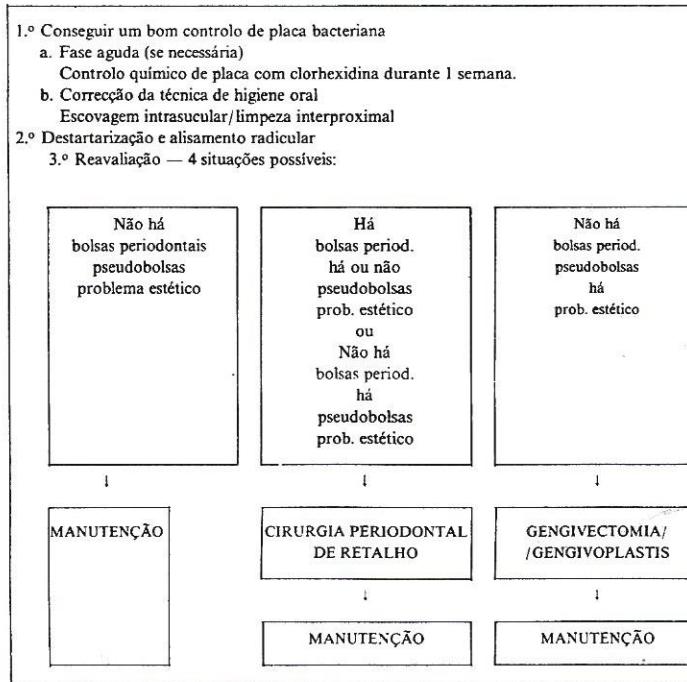
QUADRO III

Objectivos do tratamento

RESTABELECER A SAÚDE PERIODONTAL
CORRIGIR O PROBLEMA ESTÉTICO
CORRIGIR OUTRAS SEQUELAS
PREVENIR A RECIDIVA
MANTER A TERAPÊUTICA SISTÉMICA

QUADRO IV

Tratamento e correção do contorno gengival



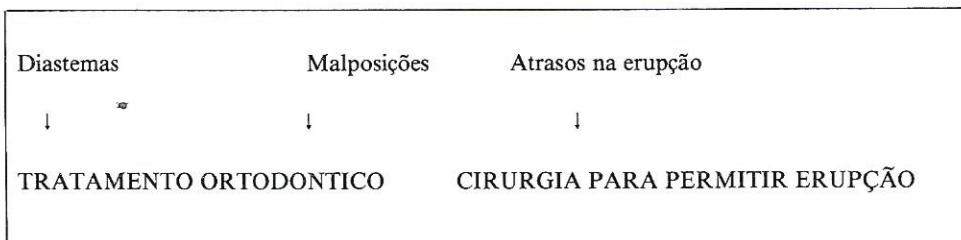
QUADRO V

Fase de manutenção

Fundamental enquanto dure o tratamento sistémico
Intervalo máximo entre consultas: 2m.
Em cada sessão:
— reavaliação do estado periodontal
— reinstrução em higiene oral
— reinstrumentação quando necessário

QUADRO VI

Correcção de outras sequelas



CONCLUSÕES

Pensamos que com estas normas poderemos ajudar todos aqueles doentes que solicitem o nosso apoio. Temos, no entanto, a certeza de que, a nível de grandes grupos, como são os epilépticos em instituições ou os doentes transplantados hospitalizados, só grandes medidas na política da Saúde no sentido preventivo poderão ser eficazes.

LITERATURA ACONSELHADA

1. BARAK S, ENGELBERG IS, HISS J: Gingival hyperplasia caused by nifedipine. Histopathologic findings. *J Periodontol* 1987; 9, 58:639-642.
2. BARBER MT, SAVAGE NW, SEYMOUR GJ: The effect of cyclosporin and lipopolysaccharide on fibroblasts: implications for cyclosporin-induced gingival overgrowth. *J Periodontol* 1992; 5, 63:397-404.
3. BARCLAY S, THOMASON JM, IDLE JR, SEYMOUR RA: The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1992; 19:311-314.
4. BARTOLD PM: Regulation of human gingival fibroblast growth and synthetic activity by cyclosporine-A in vitro. *J Periodontol Res* 1989; 24:314-321.
5. BOWMAN JM, BERNARD AL, GRUBB RV: Gingival overgrowth by diltiazem. A case report. *Oral Surg* 1988; 2, 65:183-185.
6. BROWN RS, BEAVER WT, BOTTOMLEY WK: On the mechanism of drug-induced gingival hyperplasia. *J Oral Pathol Med* 1991; 20:201-209.
7. BROWN RS, STANISLAO PT, BAVER WT, BOTTOMLEY WK: The administration of folic acid to institutionalized epileptic adults with phenytoin-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg* 1991; 71:565-568.
8. BUTLER RT, KALKWARF KL, KALDAHL WB: Drug-induced gingival hyperplasia: phenytoin, cyclosporin and nifedipine. *JADA* 1987; 114:56-60.
9. CARRANZA FA: *Glickman's clinical periodontology*. Philadelphia; Saunders, 1990: 125-148.
10. CIANCIO SG, BARTZ NW, LAUCIELLO FR: Cyclosporine-induced gingival hyperplasia and chlorhexidine: a case report. *Int J Periodontol Rest Dent* 1991; 3; 11:240-245.
11. DALEY TD, WYSOCKI GP, DAY C: Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg* 1986; 62:417-421.
12. DALEY TD, WYSOCKI GP, MAMANDRAS AH:

- Orthodontic therapy in the patient treated with cyclosporine. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1991; 6, 100: 537-531.
13. DALY CG: Resolution of cyclosporin A (CsA) — induced gingival enlargement following reduction in CsA dosage. *J Clin Periodontol* 1992; 19:143-145.
 14. HANCOCK RH, SWAN RH: Nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1992; 19:12-14.
 15. LEDERMAN D, LUMERMAN H, REUBAN S, FREEDMAN PD: Gingival hiperplasia associated with nifedipine therapy. Report of a case. *Oral Surg* 1984; 6, 57:620-622.
 16. LOMBARDI T, FIORE-DONNO G, BELSER U, DI FELICE R: Felodipine-induced gingival hiperplasia: a clinical and histologic study. *J Oral Pathol Med* 1991; 20:89-92.
 17. MILLER CS, DAMM DD: Incidence of verapamil-induced gingival hiperplasia in a dental population. *J Periodontol*. 1992; 5, 63:453-456.
 18. MODÉER T, ANDURÉN I, LERNER UH: Enhanced prostaglandin biosynthesis in human gingival fibroblasts isolated from patients treated with phenytoin. *J Oral Pathol Med* 1992; 21:251-255.
 19. ROMANOS GE, SCHROTER-KERMANI C, HINZ N, BERNIMOULIN J-P: Distribuyion of fibronectin in healthy, inflamed and drug-induced gingival hiperplasia *J Oral Pathol Med* 1992; 21:256-260.
 20. SEYMOUR RA, HEASMAN PA: Drugs and the periodontium. *J Clin Periodontol* 1988; 15:1-16.
 21. SEYMOR RA, JACOBS DJ: Cyclosporin and the gingival tissues. *J Clin Periodontol* 1992; 19:1-11.
 22. 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; 18:107-110.
 23. THOMASON JM, SEYMOUR RA, RICE N: The prevalence and severity of cyclosporin and nifedipine-induced gingival overgrowth. *J clin Periodontol* 1993; 20:37-40.