


UNESP  **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”**
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARAÇATUBA

MARINA MÓDOLO CLÁUDIO

**Hiperplasia gengival associada ao uso de medicamentos
anticonvulsivantes: revisão sistemática**

**Araçatuba - SP
2015**

MARINA MÓDOLO CLÁUDIO

**Hiperplasia gengival associada ao uso de medicamentos
anticonvulsivantes: revisão sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso como parte dos requisitos para obtenção do título de graduado em Odontologia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP.

Orientadora: Prof.^a Ass. Dr.^a Letícia Helena Theodoro.

A meus pais e minha eterna avó Cida, minha singela homenagem em agradecimento por todo amor, carinho, compreensão, cuidado, exemplo e dedicação durante toda minha vida. Sem vocês nada faria sentido. Dedico com carinho este trabalho. Amo vocês incondicionalmente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por todas as oportunidades vividas, pelas experiências adquiridas, amigos conquistados, barreiras vencidas.

Agradeço a minha mãe Fátima e ao meu pai Welton, que nunca mediram esforços para me tornarem uma pessoa cada dia melhor, através de todo amor e carinho.

Agradeço a meu padrinho, Antônio Alberto Zambon, que sempre me incentivou, guiou e inspirou. A minha avó Cida, que me deixou o maior exemplo de vida que eu poderia ter. E a toda minha família, pelo apoio incondicional.

Agradeço a todos os meus professores, que me enriqueceram com seus ensinamentos e exemplos.

Agradeço a todos os funcionários da biblioteca da FOA. Em especial os bibliotecários Luis e Denise, que sempre me acompanharam com carinho durante minhas noites de estudo na biblioteca.

Agradeço a todos do Departamento de Patologia e Propedêutica Clínica, pela convivência, alegria e amizades vividas durante meus anos de estagiária.

Agradeço a minha Orientadora, que com toda paciência e zelo me ajudou a desenvolver este trabalho, do qual me orgulho em ter realizado.

Agradeço a todos os meus amigos e colegas da Turma 57, que fizeram estes 5 anos de graduação, a experiência mais enriquecedora que tive em minha vida. Em especial, agradeço meus melhores amigos Rafael e Nayara, que sempre estiveram ao meu lado, independente de qualquer circunstância.

“Só é digno da liberdade, como da vida, aquele que se empenha em conquistá-la.”

Johann Goethe

CLÁUDIO, M. M. **Hiperplasia gengival associada ao uso de medicamentos anticonvulsivantes: revisão sistemática.** 2015. 32 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2015.

RESUMO

A hiperplasia gengival associada ao uso de medicamentos é um efeito adverso de tratamento medicamentoso sistêmico causado por três classes de drogas, anticonvulsivantes, imunossupressores e bloqueadores de canais de cálcio. O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão sistemática de literatura para verificar a prevalência de hiperplasia gengival associada ao uso de anticonvulsivantes e qual o principal fármaco que leva a este quadro clínico. Foi realizada uma busca na base de dados Pubmed, utilizando as palavras *phenytoin*, *anticonvulsants*, *gingival overgrowth* e *gingival hyperplasia*. Após a coleta dos artigos, os mesmos foram avaliados por dois revisores, que selecionaram os artigos de acordo com os seguintes critérios: estudos clínicos controlados; estudos retrospectivos e prospectivos e estudos que avaliaram a prevalência da hiperplasia gengival associada ao uso de anticonvulsivantes. Ao final foram selecionados 8 artigos, que apresentaram prevalência da hiperplasia gengival, variando entre 0% a 76%. Conclui-se que dentre os anticonvulsivantes utilizados, a fenitoína é a droga com maior incidência de hiperplasia gengival associada ao seu uso, variando a sua ocorrência entre 34,5% e 61,1% dos pacientes que fazem uso. Entretanto, são necessários estudos que visem à compreensão do mecanismo de ação da hiperplasia gengival decorrente do uso de medicamentos, além de formas de prevenção deste aumento, visto que a hiperplasia gengival associada ao uso de medicamentos continua sendo um efeito colateral significativo, que é agravado pela má higiene bucal de pacientes com deficiência motora.

Palavras-chave: Hiperplasia gengival. Anticonvulsivantes. Prevalência.

CLÁUDIO, M. M. **Anticonvulsant induced gingival hyperplasia: systematic review of literature**. 2015. 32 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2015.

ABSTRACT

Gingival Hyperplasia associated with the use of medicines is an adverse effect of systemic drug treatment caused by three classes of drugs, anticonvulsants, immunosuppressants and calcium channel blockers. The objective of this study was to conduct a systematic review of the literature to ascertain the prevalence of Gingival Hyperplasia associated with the use of anticonvulsants and the main drug that leads to this clinical picture. A search was done on Pubmed database, using the words phenytoin, anticonvulsants, gingival overgrowth and gingival hyperplasia. After the collection of the articles, they were evaluated by two reviewers, who have selected the articles according to the following criteria: controlled clinical studies; prospective and retrospective studies and studies that evaluated the prevalence of Gingival Hyperplasia associated with the use of anticonvulsants. At the end were selected 8 articles, which showed prevalence gingival hyperplasia, ranging from 0 to 76%. It is concluded that one of the anticonvulsants used, phenytoin is the drug with a higher incidence of Gingival Hyperplasia associated with its use, varying their occurrence between 34.5% and 61.1% of the patients that use. However, studies are needed with a view to understanding the mechanism of action of drug induced gingival overgrowth of the, in addition to ways of preventing this increase, since gingival hyperplasia associated with the use of medicines remains a significant side effect, which is exacerbated by poor oral hygiene of patients with motor disabilities.

Keywords: Gingival hyperplasia. Anticonvulsants. Prevalence.

LISTA DE FIGURA

Figura 1 - Fluxograma de descrição do processo de seleção de artigos para a revisão sistemática.....	18
--	----

LISTA DE TABELA

Tabela 1 – Principais características demográficas e resultados dos artigos selecionados.....	23
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ATC= Anticoncussivantes

CBZ= Carbamazepina

DP= Desvio Padrão

ECM= Matriz Extracelular

FB= Fenobarbital

HG= Hiperplasia Gengival

PHT= Fenitoína

PMD= Primidone

VPT= Valproato de sódio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 PROPOSIÇÃO	14
3 MATERIAL E MÉTODO	15
3.1 Questões foco	15
3.2 Estratégia de busca.....	15
3.3 Seleção de estudos.....	16
3.4 Extração de dados	16
4 RESULTADOS	17
4.1 Descrição dos estudos	19
5 DISCUSSÃO	24
6 CONCLUSÃO.....	28
REFERÊNCIAS.....	29

1 INTRODUÇÃO

A hiperplasia gengival (HG) é uma condição comum a pacientes que fazem uso de três classes de medicamentos, sendo eles anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, vigabatrin), imunossupressores (ciclosporina A) e inibidores de canais de cálcio (nifedipina, amelodipina, diltiazem, verapamil) (BRUNET et al., 2001; DHINGRA; PRAKASH, 2012; LUVIZUTO et al., 2012; NAKIB; ASHRAFI, 2011; PRIYADHARSHINI et al., 2014). Estima-se que esta lesão afete aproximadamente um milhão de norte americanos (TRACKMAN; KANTARCI, 2015). A patogênese dessa condição é multifatorial, envolvendo um complexo de fatores, dentre eles a qualidade do controle de placa, inflamação gengival, idade, sexo, duração da terapia, concentração da droga utilizada, uso concomitante de algumas medicações e fatores genéticos (NAKIB; ASHRAFI, 2011). Devido ao fato das características da hiperplasia gengival idiopática serem semelhantes às induzida por medicamentos, é de extrema importância a correta anamnese do paciente, além do conhecimento médico sobre este possível efeito colateral, para melhor acompanhamento gengival, durante o tratamento (MARAKOGLU et al., 2004).

Uma condição que necessita do uso de anticonvulsivantes é a epilepsia. A epilepsia é uma doença neurológica muito frequente, sendo superada em número de casos apenas pelo acidente vascular cerebral. A sua ocorrência varia consideravelmente com a idade, comprometendo por volta de 1% da população mundial. Há variações entre países desenvolvidos com índices de 0,5% e países em desenvolvimento, com índices de 1,5 a 2%. Na maioria dos estudos epidemiológicos a incidência é aproximadamente de 40/100.000 habitantes (MARANHÃO et al., 2011). Dentre os anticonvulsivantes, principal classe de medicamentos utilizados no tratamento de epilepsia, o mais prescrito é a fenitoína (DHINGRA; PRAKASH, 2012; MANI et al., 2001). Seu uso foi iniciado em 1938 e o primeiro caso relatado na literatura sobre hiperplasia gengival associada ao uso de fenitoína foi em 1939, por Kimball (KIMBALL, 1939). Desde então houve um crescente número de estudos relacionados a este assunto (GHAFOOR et al., 2014).

A HG associada ao uso de fenitoína apresenta estreita relação com a concentração do metabólito produzido durante a metabolização do fármaco no fígado, que posteriormente encontra-se no plasma sanguíneo e na saliva (KAMALI et al., 1999). Após o início da terapia com o anticonvulsivante, entre 1 a 3 meses, pode iniciar-se a hiperplasia das papilas interdentais, sendo este aumento difuso, que conseqüentemente passa a se estender a toda margem gengival livre e gengiva inserida, apresentando um aspecto lobulado (CHACKO; ABRAHAM, 2014; KAMALI et al., 1999; MARAKOGLU et al., 2004; NAKIB; ASHRAFI, 2011). Acomete principalmente a região anterior, tanto de maxila como de mandíbula (DHINGRA; PRAKASH, 2012). Algumas vezes este tecido proliferativo pode recobrir a face vestibular dos dentes, levando a um deslocamento dental (KAMALI et al., 1999). Além da estética desfavorável e dificuldade de higienização, pode haver interferência na fala, mastigação e na oclusão, quando o aumento tecidual estende-se para oclusal e lingual. Devido ao crescimento de tecido gengival sobre a estrutura dentária, o acúmulo de placa se faz presente, o que aumenta a susceptibilidade à doença periodontal e cárie (PRIYADHARSHINI et al., 2014)

Mesmo a fenitoína sendo o principal anticonvulsivante utilizado e estudado, vários outros anticonvulsivantes estão associados à hiperplasia gengival durante sua terapia, dentre eles temos a carbamazepina (CBZ) (DAHLLOF et al., 1993; KAMALI et al., 1999), valproato de sódio (VPT) (SEYMOUR et al., 1985), primidone (PMD) (KAMALI et al., 1999), fenobarbital (FB) (KAMALI et al., 1999; MANI et al., 2001) e vigabatrin (VGB) (KATZ et al., 1997).

Como tratamento da HG pode optar-se, em associação com o médico do paciente, pela troca do medicamento, juntamente com tratamento periodontal conservador, o qual compreende raspagem supragengival e subgengival, profilaxia e instrução de higiene oral (LAFZI et al., 2007). Em casos de não reversibilidade do quadro dentre 6 a 12 meses, pode ser realizada cirurgia periodontal para aumento de coroa clínica, sendo a técnica mais empregada a gengivectomia/gengivoplastia. Muitas vezes é necessária a execução de novas cirurgias para controle do crescimento recidivante (DEVI et al., 2013; LUVIZUTO et al., 2012; MAVROGIANNIS et al., 2006; NAKIB; ASHRAFI, 2011).

Devido à grande variabilidade da prevalência da HG associada ao uso de drogas indutoras, foi realizada esta revisão sistemática, com o intuito de se verificar na literatura a prevalência desta alteração relacionada ao uso de medicamentos anticonvulsivantes, que pode trazer prejuízos à qualidade de vida do paciente, sendo necessário o conhecimento multiprofissional e integrado sobre este efeito colateral da terapia com anticonvulsivante.

2 PROPOSIÇÃO

Este trabalho tem como objetivo realizar revisão sistemática para avaliar a prevalência da hiperplasia gengival associada ao uso de anticonvulsivantes e fazer um análise crítica sobre o efeito dos diferentes anticonvulsivantes relatados nos tecidos periodontais.

3 MATERIAL E MÉTODO

A presente revisão sistemática foi conduzida de acordo com *Cochrane Collaboration*, 2011 (HIGGINS; GREEN, 2011) e seguindo os princípios do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*, Prisma 2009 (MOHER et al., 2009).

3.1 Questões foco

Qual a prevalência de hiperplasia gengival em pacientes que fazem uso de anticonvulsivantes? A prevalência de hiperplasia gengival é maior após uso de qual medicamento?

3.2 Estratégia de busca

A pesquisa teve como objetivo identificar estudos clínicos controlados, prospectivos ou retrospectivos que avaliaram a prevalência da hiperplasia gengival associada ao uso de anticonvulsivantes. As palavras chaves utilizadas para a busca foram: (*"phenytoin"[MeSH Terms] OR "phenytoin"[All Fields]*) AND (*"gingival overgrowth"[MeSH Terms] OR ("gingival"[All Fields] AND "overgrowth"[All Fields]) OR "gingival overgrowth"[All Fields]*); (*"phenytoin"[MeSH Terms] OR "phenytoin"[All Fields]*) AND (*"gingival hiperplasia"[MeSH Terms] OR ("gingival"[All Fields] AND "hiperplasia"[All Fields]) OR "gingival hiperplasia"[All Fields]*); (*"anticonvulsants"[Pharmacological Action] OR "anticonvulsants"[MeSH Terms] OR "anticonvulsants"[All Fields]*) AND (*"gingival overgrowth"[MeSH Terms] OR ("gingival"[All Fields] AND "overgrowth"[All Fields]) OR "gingival overgrowth"[All Fields]*); (*"anticonvulsants"[Pharmacological Action] OR "anticonvulsants"[MeSH Terms] OR "anticonvulsants"[All Fields]*) AND (*"gingival hiperplasia"[MeSH Terms] OR ("gingival"[All Fields] AND "hiperplasia"[All Fields]) OR "gingival hiperplasia"[All Fields]*). A base de dados pesquisada foi o MEDLINE no período de março de 1984 a março de 2015.

3.3 Seleção de estudos

Os critérios de seleção foram: a) estudos clínicos controlados; b) estudos retrospectivos e prospectivos; c) estudos que avaliaram a prevalência da hiperplasia gengival associada ao uso de anticonvulsivantes.

Os critérios de exclusão foram: revisões de literatura, relatos de caso clínico, série de casos e estudos que não foram publicados na língua inglesa.

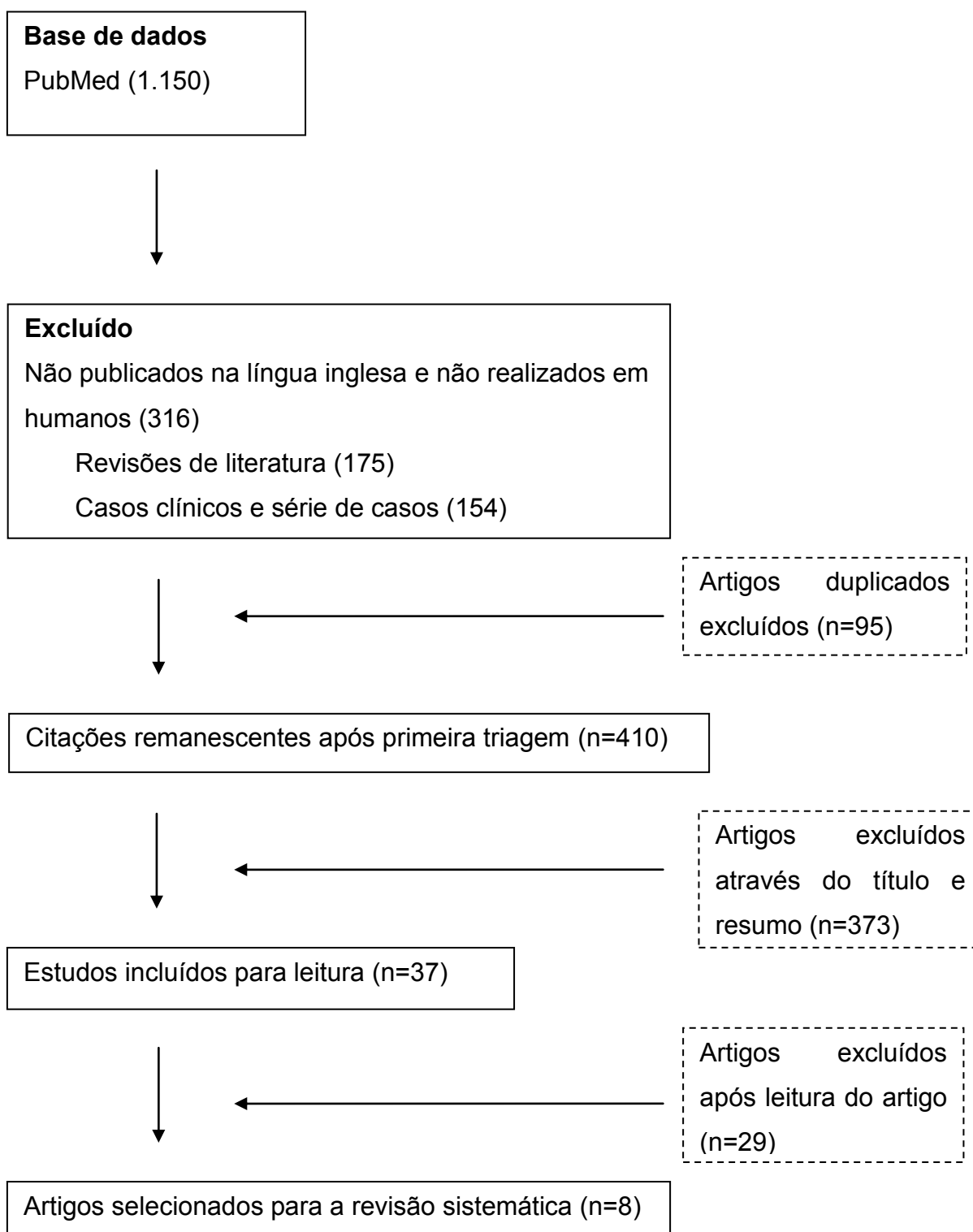
3.4 Extração de dados

Os principais dados dos estudos foram coletados por um revisor (MC) e a análise destes estudos foi feita por dois revisores (MC e LT). Os seguintes dados foram extraídos dos estudos selecionados: ano de publicação, país, autores, desenho do estudo, prevalência da hiperplasia gengival, número de participantes, período de avaliação. Somente foram considerados os dados sobre a prevalência de hiperplasia gengival apresentado pelos próprios autores, estando estes em tabelas ou no texto.

4 RESULTADOS

Através de uma busca eletrônica foi encontrado um total de 1.150 artigos na base de dados PubMed. Destes, apenas 834 eram em humanos e em língua inglesa. Em seguida, foram excluídos 175 revisões de literatura e 154 casos clínicos e série de casos. Dentre 505 artigos, 95 que se repetiam foram excluídos. Após análise do título e resumo, foram excluídos 373 artigos que não se enquadravam dentro dos requisitos necessários. Foram selecionados 37 estudos para análise de todo o texto, sendo 9 ensaios clínicos e 28 estudos comparativos. Dentre estes 37 estudos, foram selecionados 8 artigos que enquadravam-se dentro dos critérios de inclusão, através da análise do resumo pelos dois avaliadores (MC e LT).

Figura 1 – Fluxograma de descrição do processo de seleção de artigos para a revisão sistemática



Fonte: Autor

4.1 Descrição dos estudos

Dentre os 8 estudos analisados Prasad et al. (2004) verificaram a suplementação da terapia anticonvulsivante com ácido fólico em crianças que iniciaram o uso da medicação durante a pesquisa, ou no máximo 2 meses antes, seguindo até 12 meses. Foram avaliados dois grupos, o experimental (fenitoína e ácido fólico) com 25 crianças e o grupo controle com 26 crianças (fenitoína e placebo), similares quanto à idade e sexo das crianças. Elas foram avaliadas no início e reavaliadas de 3 em 3 meses, até ser atingido um total de 12 meses. Com a análise periodontal, verificou-se a prevalência de HG em 60% dos pacientes que fizeram uso de fenitoína e placebo, e 50% nos pacientes que fizeram uso de fenitoína e ácido fólico. Os resultados demonstraram que o ácido fólico não foi efetivo na prevenção do aumento tecidual, mas foi efetivo no retardo do seu desenvolvimento.

Tan et al. (2004), avaliaram o efeito do uso de valproato na HG. Neste estudo, foi comparado o efeito do valproato com outras drogas anti-epiléticas, denominadas não-valproato, sendo estas carbamazepina e fenobarbital. Foram avaliadas 118 crianças, sendo 68 pertencentes ao grupo antiepiléticos (46 valproato; 22 não valproato) e 50 pertencentes ao grupo controle. O tempo de duração da terapia anticonvulsivante variou de 3 meses a 11 anos. Dentre os achados encontrados neste estudo, observou-se que pacientes que faziam uso de anticonvulsivantes mostraram maior crescimento gengival, índice de placa e profundidade de sondagem que o grupo controle. No grupo valproato, a duração do tratamento influenciou positivamente apenas a HG. A escovação foi mais freqüente no grupo controle, seguido pelo valproato e não valproato. Pacientes que faziam uso de valproato apresentaram 34,8% de grau 0; 63% de crescimento gengival de grau 1 (menos de 2 mm de hiperplasia gengival, verificado da junção cemento esmalte, até a margem gengival livre em 6 pontos do dente) e 2,2% de grau 2 (2-4 mm de hiperplasia gengival). Já o grupo não-valproato apresentou 50% de HG de grau 1 e 50% de grau 0 (gengiva normal). Com relação ao grupo controle, os pacientes apresentaram prevalência de HG grau 1 em 8% dos casos.

Mani et al. (2001) realizaram estudo clínico não-randomizado em uma população rural, no sul da Índia. Neste estudo foi comparado o uso de fenitoína, fenobarbital e sua associação no tratamento da epilepsia e abordou uma ampla faixa etária, com média de idade de 23,6 anos, (DP 16.0) pelo fato de estar abordando toda uma população. Com relação ao sexo, o masculino foi mais prevalente com 54% de incidência de HG associada ao uso de anticonvulsivante. Dentre 135 pacientes 50% faziam uso de fenobarbital, 44% fenitoína e 5% associação entre fenobarbital e fenitoína. Após análise dos efeitos colaterais provocados nesses pacientes, foi verificado que apenas 3 (4%) pacientes de 75 que faziam uso de fenobarbital apresentaram efeito colateral, sendo nenhum a HG. Já com os que faziam uso de fenitoína, o percentual de efeito colateral foi maior, sendo que dos 67 pacientes, 29 (43%) apresentaram efeito colateral. O efeito adverso mais comum neste grupo foi a HG, encontrada em 24 pacientes (36%). Desses, 22 casos (33%) foram classificados como moderados e 2 casos (3%) como severos.

Kamali et al. (1999) realizaram estudo em que foram selecionados 36 pacientes que faziam uso de fenitoína por no mínimo 6 meses, sem que a dosagem tivesse sido alterada. Destes, 13 pacientes faziam uso também de outra medicação como carbamazepina (9), fenobarbital (3) e primidone (1). A média de idade desses pacientes foi de aproximadamente 39,5 anos para os que faziam uso de fenitoína e 38,8 para os que associavam fenitoína. A prevalência de HG encontrada foi de 57% para pacientes em monoterapia com fenitoína e 31% em pacientes que associavam fenitoína a carbamazepina, fenobarbital ou primidone.

Perlík et al. (1995) estudaram a concentração de fenitoína no plasma de pacientes adultos, com média de idade entre 35,48 anos, que faziam uso do fármaco, por pelo menos 1 ano. Avaliaram 54 pacientes com epilepsia que faziam uso de terapia anticonvulsivante, sendo que destes pacientes 22 estavam sob monoterapia com fenitoína, e 32 sob politerapia, sendo a co-medicação: carbamazepina, primidone, valproato de sódio, fenobarbital, etosuximide ou clonazepam. Através da coleta de sangue venoso, pode-se avaliar a dosagem de fenitoína na corrente sanguínea (mg/Kg/dia). Dentre os pacientes analisados, 24% apresentaram HG moderada a severa. No sexo feminino (27) foi encontrado

55,5% de alterações mínimas ou nenhuma hiperplasia, enquanto que aproximadamente 77,7% dos homens (27) apresentaram moderada e ou severa HG. Os dados obtidos demonstram que quanto maior a dosagem e maior o tempo de uso da terapia com fenitoína, associada ou não a outro fármaco, maior a incidência de HG.

Dahllof et al. (1993) compararam a condição periodontal de pacientes adultos que faziam uso de fenitoína a longo prazo, com pacientes que faziam uso de carbamazepina a longo prazo. Foram selecionados 40 pacientes adultos, com média de idade de 51 anos e que faziam uso de terapia anticonvulsivante por média de 18 anos (10-31 anos). Destes, 21 eram do sexo masculino e 19 do sexo feminino. Com relação ao tipo de anticonvulsivantes, 18 indivíduos recebiam monoterapia com fenitoína, 11 recebiam associação entre fenitoína e outro tipo de anticonvulsivante, 10 faziam uso de monoterapia com carbamazepina e 1 estava sob tratamento com carbamazepina associada a fenobarbital. Verificou no estudo que 35% dos pacientes que faziam uso de fenitoína desenvolveram HG grau 1, comparado com 10% dos pacientes que recebiam carbamazepina.

Brown et al. (1991) avaliaram o uso de fenitoína associada ao ácido fólico em estudo randomizado, duplo-cego e paralelo, durante 16 semanas em adultos. Foram avaliados 20 indivíduos, 10 pertenciam ao grupo experimental (ácido fólico + fenitoína) e 10 grupo placebo (lactose + fenitoína), com idade média de 26,32 anos. Foi feita avaliação de áreas gengivais anteriores nas semanas 0, 4, 8, 12 e 16 de uso da medicação. O nível sérico de fenitoína e ácido fólico foram verificados antes e após o estudo. A administração de 3 mg de ácido fólico durante 16 semanas não influenciou positivamente no controle da HG associada ao uso de anticonvulsivantes. Ocorreu um aumento de tecido gengival, tanto no grupo controle, quanto no grupo tratado com ácido fólico. Houve diferença estatisticamente significativa entre a quantidade de tecido inicial, com 4, 8, 12 e 16 semanas e do período inicial até a quarta semana, houve um aumento mais intenso, que depois se estabilizou em ambos os grupos.

Seymour et al. (1985) compararam a saúde periodontal de 45 pacientes adultos epiléticos, com média de idade entre 34,2 anos para pacientes

submetidos a monoterapia com fenitoína; 31,3 anos pacientes sob terapia com apenas valproato de sódio e 35 anos nos pacientes do grupo controle, os quais não faziam uso de anticonvulsivantes. Esses pacientes estavam sob tratamento anticonvulsivante por no mínimo 2 anos e no máximo 4 anos. Verificou-se hiperplasia gengival mais acentuada em pacientes que usavam fenitoína, comparada ao grupo que utilizava valproato de sódio e o controle, sendo a porcentagem de hiperplasia gengival 34,5% para a fenitoína, seguida de 18% nos dois outros grupos.

Tabela 1 - Principais características demográficas e resultados dos artigos selecionados

Autor	Seymour et al., 1985	Brown et al., 1991	Dahllof et al., 1993	Perlik et al., 1995	Kamali et al., 1999	Mani et al., 2001	Prasad et al., 2004	Tan et al., 2004
Medicamento	Fenitoína e valproato de sódio	Fenitoína e ácido fólico	Fenitoína; carbamazepina; fenitoína associada a outro anticonvulsivante; carbamazepina associada a fenobarbital.	Fenitoína; Carbamazepina; Primidone; valproato de sódio; etossuximida; clonazepam e associações	Fenitoína; Fenitoína e carbamazepina; fenitoína e fenobarbital; fenitoína e primidone	Fenobarbital; fenitoína; associação entre os dois fármacos	Fenitoína e ácido fólico	Valproato; fenobarbital; carbamazepina
N (número de pacientes)	45	20	40	54	36	135	51	118
Sexo								
Feminino	51%	45%	47,5%	50%	25%	46%	-	45,6%
Masculino	49%	55%	52,5%	50%	75%	54%	-	54,4%
Idade ou média (desvio padrão)	34,2 (DP ± 4,0) PHT; 31,3 (DP ± 4,0) VPT; 35 controle (DP ± 3,5)	26,02 (DP ± 2,3)	50,9 (DP ± 4,6) PHT; 52,4 (± 5,2) CBZ	35,48 (DP ± 10,0)	39,5 (DP ± 10,1) PHT; 38,8 (DP ± 9,9) PHT+ outro anticonvulsivante	23,6 (DP ± 15,7)	08 a 13 anos	7,74 (DP ± 2,2) controle; 8,68 (DP ± 2,73); 6,7 (DP ± 3,23)
Prevalência de hiperplasia gengival	34,5% dos pacientes que faziam uso de fenitoína; 18% dos pacientes que faziam uso de valproato de sódio; 18% do grupo controle	Índice de crescimento gengival associada ao uso de fenitoína e ácido fólico 2.064 (±0.720)	35% dos pacientes que usavam fenitoína; 10% dos pacientes que usavam carbamazepina	38,9% nenhuma hiperplasia gengival associada ao uso de ATC; 37,04% hiperplasia gengival moderada; 24,07% hiperplasia gengival severa	57% dos pacientes que faziam uso apenas de fenitoína e 31% dos pacientes que associavam co-medicação à fenitoína	Fenobarbital não apresentou hiperplasia gengival; fenitoína apresentou prevalência de 43%.	60% de hiperplasiaa gengival no grupo tratado apenas com fenitoína e 50% no grupo tratado com fenitoína e ácido fólico	65,2% dos pacientes que faziam uso de valproato; 50% grupo não valproato; 8% grupo controle
Tempo de análise	2 a 4 anos de uso	0, 4, 8, 12 e 16 semanas	média de 18 anos de uso	1 ano de uso	média de uso 12 a 18 anos	5 anos de uso	0, 3, 6, 9 e 12 meses	3 meses a 11 anos de uso
Tipo de estudo	Estudo clínico comparativo	Estudo randomizado duplo cego paralelo	Estudo longitudinal retrospectivo	Coorte	Estudo clínico comparativo	Estudo não randomizado longitudinal prospectivo	Ensaio clínico	Estudo de secção transversal

Fonte: Autor

5 DISCUSSÃO

O uso de anticonvulsivantes iniciou-se em 1938, com a descoberta da fenitoína. Ele passou a ser utilizado no tratamento de epilepsia, transtorno bipolar, paralisia cerebral, dor neuropática, dentre outras alterações neurológicas, e também para tratamento de arritmias ventriculares (RANG, 2012). O conhecimento sobre os efeitos colaterais decorrentes da terapia anticonvulsivante se faz necessário e é de cunho de profissionais da saúde. Dentre estes indesejáveis efeitos temos a hiperplasia gengival. Estudos mostram a incidência desta lesão, que pode provocar alterações de ordem estética e funcional nestes pacientes (BRUNET et al., 2001; CHACKO; ABRAHAM, 2014; DHINGRA et al., 2012; GHAFOR et al., 2014; KAMALI et al., 1999; LUVIZUTO et al., 2012; MARAKOGLU et al., 2004; NAKIB; ASHRAFI, 2011).

Na análise dos resultados obtidos na literatura, pode-se observar que a grande maioria dos estudos apresentou ocorrência de HG associado ao uso de anticonvulsivantes. Entretanto, o único relato da não ocorrência deste efeito indesejável foi no estudo de Mani et al. (2001), em que a administração de fenobarbital não causou HG. A maior ocorrência de HG foi associada ao uso do anticonvulsivante fenitoína, sendo que a prevalência deste crescimento variou de 34,5% a 61,1% dos casos.

A fenitoína é absorvida de forma lenta e variável no intestino e cerca de 90% se liga às proteínas plasmáticas. A dose terapêutica diária varia de 300 a 600 mg, de acordo com as características individuais do paciente e de seu problema (KANNO, 2006).

Clinicamente, a HG associada à fenitoína apresenta um caráter claramente fibrótico. Por outro lado, a HG causada por outras classes de medicamentos, como a ciclosporina, está associada a um aspecto de pouca fibrose e intensa inflamação (TRACKMAN; KANTARCI, 2015).

Histologicamente a HG associada ao uso de fenitoína caracteriza-se por fibras colágenas densas, acantose epitelial, com presença de fibroblastos

espalhados (LAFZI et al., 2007). A HG ocorre devido ao aumento de matriz extracelular e pode ser decorrente da maior produção de colágeno (NEVILLE, 2009).

O mecanismo de ação de anticonvulsivantes associados à HG ainda não é conhecido. Estudos apontam um caráter multifatorial para o desenvolvimento desta lesão, sendo a predisposição genética um fator determinante. A literatura relata o caráter de heterogeneidade dos fibroblastos gengivais frente a diferentes estímulos, como potencial fator determinante no desenvolvimento da HG (HASSEL; ORKIN, 1976; SEYMOUR et al., 1996). É provável que ocorra estimulação na proliferação de algumas populações de fibroblastos gengivais, o que de certo modo justificaria a suscetibilidade individual por essas drogas. Além disso, alguns estudos mostram que devido a um desequilíbrio entre síntese e degradação de matriz extracelular (ECM), pode ocorrer um acúmulo de fibras colágenas, sendo mais provável a diminuição da quebra do colágeno, que sua maior produção (KANNO, 2006; KATO et al., 2005; SALO et al., 1990).

Neste quadro clínico, há maior produção do fator de crescimento TGF- β e de CCN2 (fator de crescimento de tecido conjuntivo), o que leva a maior síntese e deposição de matriz extracelular. Além destas moléculas estarem em maior concentração, há um aumento na proliferação de células mesenquimais e menor ocorrência de apoptose (TRACKMAN; KANTARCI, 2015).

A HG induzida pelo uso de anticonvulsivantes dificulta a manutenção da higienização bucal e associada à condição de grande parte dos pacientes, que fazem uso de anticonvulsivantes, apresentar incapacidade de realizar seus próprios cuidados de higiene, devido a sua debilidade motora, ocorre um agravamento do acúmulo de placa bacteriana nos dentes. Esta deficiência associada ao uso dessa classe de drogas exacerba ainda mais o processo inflamatório e a hiperplasia gengival (GUARÉ; FRANCO, 1998; TRACKMAN; KANTARCI, 2015). Estudos indicam haver controvérsia entre o papel da placa bacteriana, sendo esta um fator contribuinte para o desenvolvimento da HG ou uma consequência da mesma (SEYMOUR et al., 1996). Em casos de pacientes que apresentam mordida aberta anterior, a HG encontra-se exacerbada, devido à

diminuição da quantidade de saliva, o que leva a diminuição da ação protetora que a mesma realiza.

Apesar de não provocar um dano letal à saúde do paciente, este aumento fibrótico afeta diretamente a qualidade de vida, podendo levar a efeitos negativos sistêmicos indiretamente (BHARTI; BANSAL 2013; SEYMOUR et al., 2000; TRACKMAN; KANTARCI; 2004). Sendo assim, são necessários estudos que avaliem técnicas que promovam a estabilização desta condição após seu tratamento, para se aliviar o sofrimento daqueles que são adversamente afetados (TRACKMAN; KANTARCI, 2015).

Todos os estudos analisados nesta revisão sistemática demonstraram a ocorrência da HG, característica do uso de anticonvulsivantes. Entretanto, a prevalência de HG variou amplamente entre os estudos, principalmente com relação aos medicamentos utilizados.

Vários estudos avaliaram a prevalência da HG associada à fenitoína e a associação desta a outros anticonvulsivantes (DAHLLOF et al., 1993; KAMALI et al. 1999; MANI et al. 2001; PERLÍK et al., 1995; SEYMOUR et al., 1985). Em todos os estudos houve HG associada à fenitoína e esta prevalência variou de 34,5% a 61,1%, sendo em todos os casos a fenitoína o anticonvulsivante que provocou maior número de ocorrências.

Quando a fenitoína é associada a outro anticonvulsivante, a prevalência da HG tende a ser menor, como relatado por Kamali et al. (1999). Kamali et al. (1999) verificaram a redução de 26% na incidência da HG quando a fenitoína foi associada a outro anticonvulsivante.

Prasad et al. (2004) e Brown et al. (1991) verificaram a associação do ácido fólico ao uso de fenitoína, entretanto não foi verificada eficácia contra o desenvolvimento da HG, mas sim um atraso no seu desenvolvimento.

Diferentemente dos outros autores, Tan et al. (2004) não avaliaram o uso de fenitoína, mas de valproato de sódio, carbamazepina e fenobarbital, demonstrando que a prevalência de HG associada ao uso de VPT foi 65,2%. Por

outro lado, o estudo de Seymour et al. (1985), que também avaliou a prevalência da HG associada ao uso do VPT, verificou menor número de casos, representando 18% de HG associada ao VPT.

Com relação à predileção por sexo e raça, os anticonvulsivantes apresentam tendências semelhantes de desenvolvimento (BROWN et al., 1991; DAHLLOF et al., 1993; KAMALI et al., 1999; MANI et al., 2001; SEYMOUR et al., 1985). Entretanto, Perlík et al. (1995) encontraram em seu estudo uma incidência 33,4% maior de hiperplasia gengival severa em homens, que em mulheres. A hiperplasia gengival pode ser severa devido ao fator da idade, pois a fenitoína é utilizada em uma ampla faixa etária e muitas vezes o indivíduo inicia seu uso na infância e estende-se pela vida toda. Dessa forma, a incidência dentre as faixas etárias é variada. Entretanto, pode-se notar maior severidade da HG associada ao uso de anticonvulsivantes em crianças (MANI et al., 2001, PERLÍK et al., 1995; PRASAD et al., 2004; TAN et al., 2004). Estudos recentes revelaram maior produção de PGE2, TGF β e IL6 por fibroblastos gengivais de crianças, que foram expostos a fenitoína, quando comparados aos de adultos (NAZEMISALMAN et al., 2014; VAHABI et al., 2014), ao mesmo tempo em que houve uma redução na produção de IL8 por fibroblastos gengivais induzidos por fenitoína em crianças, quando comparados a adultos (NAZEMISALMAN et al., 2014).

Além destes anticonvulsivantes, a literatura relata um caso de HG associada ao Vigabatrin (KATZ et al., 1997). A hiperplasia caracterizou-se semelhantemente ao que ocorre com os outros anticonvulsivantes descritos. Entretanto esta hiperplasia da gengiva, em região anterior apareceu rapidamente após o início da medicação.

6 CONCLUSÃO

Conclui-se que dentre os anticonvulsivantes utilizados, a fenitoína é a droga com maior incidência de hiperplasia gengival associada ao seu uso, variando de 34,5% a 61,1% dos pacientes. Entretanto, são necessários estudos que visem à compreensão do mecanismo de ação da hiperplasia gengival, decorrente do uso de medicamentos, além de formas de prevenção deste aumento, visto que este tipo de lesão continua sendo um efeito colateral significativo, que é agravado pela má higiene bucal de pacientes com deficiência motora.

REFERÊNCIAS

Bharti V, Bansal C. Drug-induced gingival overgrowth: The nemesis of gingiva unravelled. *J Indian Soc Periodontol.*2013;17(2):182-7.

Brown RS, Di Stanislao PT, Beaver WT, Bottomley WK. The administration of folic acid to institutionalized epileptic adults with phenytoin-induced gingival hyperplasia. a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*1991;71(5):565-8.

Brunet L, Miranda J, Roset P, Berini L, Farré M, Mendieta C. Prevalence and risk of gingival enlargement in patients treated with anticonvulsant drugs. *Eur J Clin Invest.*2001;31(9):781-8.

Chacko LN, Abraham S. Phenytoin-induced gingival enlargement. *BMJ Case Rep.* 2014;2014.

Dahlöf G, Preber H, Eliasson S, Rydén H, Karsten J, Modéer T. Periodontal condition of epileptic adults treated long-term with phenytoin or carbamazepine. *Epilepsia.*1993;34(5):960-4.

Dhingra K, Prakash S. Gingival overgrowth in partially edentulous ridges in an elderly female patient with epilepsy: a case report. *Gerodontology.* 2012;29(2):e1201-6.

Devi PK, Kumar GP, Bai YD, Ammaji AD. Ipsilateral idiopathic gingival enlargement and its management using conventional gingivectomy and diode laser: A recurrent case after 15 years. *J Indian Soc Periodontol.*2013;17(3):387-90.

Ghafoor PA, Rafeeq M, Dubey A. Assessment of oral side effects of Antiepileptic drugs and traumatic oro-facial injuries encountered in Epileptic children. *J Int Oral Health.*2014;6(2):126-8.

Guaré RO, Franco VB. Hiperplasia gengival em crianças: uso de anticonvulsivantes e higiene oral. *Rev Odontol Univ São Paulo.* 1998;12(1):39-45.

Hassel JR, Orkin RW. Synthesis and distribution of collagen in the rat palate during shelf elevation. *Dev Biol.* 1976;49(1):80-8.

Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [citado 1 Maio 2012]. 2011. Available at <http://www.cochrane-handbook.org>.

Kamali F, McLaughlin WS, Ball DE, Seymour RA. The effect of multiple anticonvulsant therapy on the expression of phenytoin-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 1999;26(12):802-5.

Kanno CM, Oliveira JA, Garcia JF, Castro AL, Crivelini MM. Effects of cyclosporin, phenytoin, and nifedipine on the synthesis and degradation of gingival collagen in tufted capuchin monkeys (*Cebus apella*): histochemical and MMP-1 and -2 and collagen I gene expression analyses. *J Periodontol.* 2008 Jan;79(1):114-22.

Kato T, Okahashi N, Kawai S, Kato T, Inaga H, Morisaki I, Amano A. Impaired degradation of matrix collagen in human gingival fibroblasts by the antiepileptic drug phenytoin. *J Periodontol.* 2005;76(6):941-50.

Katz J, Givol N, Chaushu G, Taicher S, Shemer J. Vigabatrin-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 1997;24(3):180-2.

Kimball RF. A delayed change of phenotype following a change of genotype in *paramecium aurelia*. *Genetics.* 1939;24(1):49-58.

Lafzi A, Farahani RM, Shoja MA. Phenobarbital-induced gingival hyperplasia. *J Contemp Dent Pract.* 2007 Sep 1;8(6):50-6.

Luvizuto ER, da Silva JB, Campos N, Luvizuto GC, Poi WR, Panzarini SR. Functional aesthetic treatment of patient with phenytoin-induced gingival overgrowth. *J Craniofac Surg.* 2012;23(3):e174-6.

Mani KS, Rangan G, Srinivas HV, Srindharan VS, Subbakrishna DK. Epilepsy control with phenobarbital or phenytoin in rural south India: the Yelandur study. *Lancet.* 2001;357(9265):1316-20.

Marakoglu I, Gursoy UK, Cakmak H, Marakoglu K. Phenytoin-induced gingival overgrowth in un-cooperated epilepsy patients. *Yonsei Med J.* 2004;45(2):337-40.

Maranhão MVM, Gomes EA, Carvalho PE. Epilepsia e Anestesia. *Rev Bras Anesthesiol.* 2011;61(2):232-54.

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;33(9):677-82.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009;151:264–9.

Nakib N, Ashrafi SS. Drug-induced gingival overgrowth. *Dis Mon.* 2011;57(4):225-30.

Nazemisalman B, Vahabi S, Bandehpour M, Aryankia AK. Phenytoin effects on inflammatory mediator's production by gingival fibroblasts: a comparative study in children and adults. *Oral Health Dent Manag.* 2014;13(3):847-53.

Neville BW. *Patologia oral & maxillofacial.* 3rd. Ed. Rio de Janeiro : Elsevier; 2009.

Perlík F, Kolínová M, Zvárová J, Patzelová V. Phenytoin as a risk factor in gingival hyperplasia. *Ther Drug Monit.* 1995;17(5):445-8.

Prasad VN, Chawla HS, Goyal A, Gauba K, Singhi P. Folic acid and phenytoin induced gingival overgrowth--is there a preventive effect. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2004;22(2):82-91.

Priyadharshini V, Belure VV, Triveni MG, Tarun Kumar AB, Mehta DS. Successful management of phenytoin and phenobarbitone induced gingival enlargement: A multimodal approach. *Contemp Clin Dent.* 2014 Apr;5(2):268-71.

Rang HP. *Rang & Dale farmacologia.* 7ª ed. Rio de Janeiro : Elsevier; 2012.

Salo T, Oikarinen KS, Oikarinen AI. Effect of phenytoin and nifedipine on collagen gene expression in human gingival fibroblasts. *J Oral Pathol Med.* 1990;19(9):404-7.

Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 2000;27(4):217-23.

Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 1996;23(3 Pt 1):165-75.

Seymour RA, Smith DG, Turnbull DN. The effects of phenytoin and sodium valproate on the periodontal health of adult epileptic patients. *J Clin Periodontol.* 1985;12(6):413-9.

Tan H, Gürbüz T, Dağsuyu IM. Gingival enlargement in children treated with antiepileptics. *J Child Neurol.* 2004;19(12):958-63.

Trackman PC, Kantarci A. Connective tissue metabolism and gingival overgrowth. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004;15(3):165-75.

Trackman PC, Kantarci A. Molecular and clinical aspects of drug-induced gingival overgrowth. *J Dent Res.* 2015;94(4):540-6.

Vahabi S, Moslemi M, Nazemisalman B, Yadegari Z. Phenytoin Effects on Proliferation and Induction of IL1 β and PGE2 in Pediatric and Adults' Gingival Fibroblasts. *Open Journal of Stomatology,* 2014; 4, 452-462.