

O USO DE FENITOÍNA COMO AGENTE INDUTOR DE CRESCIMENTOS PROLIFERATIVOS NÃO-NEOPLÁSICOS (GRANULOMA PIOGÊNICO) NO COMPLEXO MAXILO-FACIAL – À PROPÓSITO DE UM RELATO DE CASO

THE USE OF PHENYTOIN AS NA INDUTOR OF NON-NEOPLASTIC PROLIFERATIVE GROWTHS (PYOGENIC GRANULOMA) IN THE MAXILLOFACIAL COMPLEX – REGARDING A CASE REPORT

SÉRGIO BARTOLOMEU DE FARIAS **MARTORELLI**¹, HORÁCIO MÁRIO FITTIPALDI **JÚNIOR**², FERNANDA COSTA BARROS DE **MEDEIROS**³, LARISSA MARIA GOMES DA **SILVEIRA**⁴, NATHALIA VALENTE **SOBRAL**⁵, MARIANA SANTOS **CAVALCANTI**^{6*}

1. Professor Titular da Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Faculdade de Odontologia do Recife – FOR/FOPCB. 2. Professor de Patologia da Universidade de Pernambuco – UPE 3. Acadêmica de Odontologia da Faculdade de Odontologia do Recife – FOR/FOPCB 4. Acadêmica de Odontologia da Faculdade de Odontologia do Recife – FOR/FOPCB 5. Acadêmica de Odontologia da Faculdade de Odontologia do Recife – FOR/FOPCB 6. Acadêmica de Odontologia da Faculdade de Odontologia do Recife – FOR/FOPCB

* Rua Isaac Salazar, 70, Parnamirim, Recife, Pernambuco, Brasil. CEP: 52060-105. nandacostabm@gmail.com

Recebido em 11/06/2023. Aceito para publicação em 05/07/2023

RESUMO

O Granuloma Píogênico é considerado um processo proliferativo não-neoplásico, de causa multifatorial, entre elas o uso frequente de alguns medicamentos, como a fenitoína, droga de primeira escolha para o tratamento de epilepsia, e que tem prevalência de 50% quanto ao desenvolvimento de hiperplasia gengival. A lesão geralmente apresenta-se com superfície lisa ou lobulada, podendo ser pedunculada ou séssil, frequentemente indolor, mas facilmente sangrante. O tamanho varia de poucos milímetros, a grandes lesões. A gengiva é o local mais acometido, mas também pode ser encontrada na língua, palato duro, lábio e mucosa bucal, com menor frequência. O tratamento de eleição é a biópsia excisional com pequena margem de segurança, acompanhada de medidas profiláticas de higiene oral. O objetivo deste trabalho é relatar um caso de granuloma piogênico em dorso lingual, em uma paciente de sexo feminino, de 47 anos, apresentando como comorbidade a epilepsia, usuária de fenitoína, bem como realizar uma breve revisão da literatura sobre a indução de crescimentos proliferativos não-neoplásicos associados ao uso dessa medicação.

PALAVRAS-CHAVE: Granuloma Píogênico; Patologia Bucal; Cirurgia Bucal.

ABSTRACT

Pyogenic Granuloma is considered a non-neoplastic proliferative process, with multifactorial causes, including the frequent use of some medications, such as phenytoin, the drug of first choice for the treatment of epilepsy, which has a prevalence of 50% in terms of the development of gingival hyperplasia. The lesion usually presents with a smooth or lobulated surface, and may be pedunculated or sessile, often

painless, but easily bleeding. The size varies from a few millimeters to large lesions. The gingiva is the most affected site, but it can also be found on the tongue, hard palate, lip, and buccal mucosa, less frequently. The treatment of choice is excisional biopsy with a small safety margin, accompanied by prophylactic oral hygiene measures. The objective of this study is to report a case of pyogenic granuloma on the dorsum of the tongue, in a 47-year-old female patient, with epilepsy as a comorbidity, user of phenytoin, as well as to carry out a brief review of the literature on the induction of proliferative growths non-neoplastic disorders associated with the use of this medication.

KEYWORDS: Granuloma, Pyogenic; Pathology, Oral; Surgery, Oral

1. INTRODUÇÃO

O granuloma piogênico é considerado uma lesão benigna, ocasionada pela hiperplasia de tecidos e vasos sanguíneos, que acomete a cavidade oral. Pode acometer pessoas de qualquer idade e de ambos os sexos, porém, é mais comum em indivíduos do sexo feminino, entre a 2ª e a 4ª década^{1, 2, 3}, devido às alterações hormonais e efeitos vasculares, principalmente durante a gravidez, podendo também ser chamado de granuloma gravídico^{1, 4, 5, 6}.

O aspecto clínico da lesão apresenta um aumento de volume exofítico, com superfície lisa ou lobulada, frequentemente indolor^{1, 5, 7}, mas facilmente sangrante, devido à alta vascularização, podendo ser pedunculada ou séssil^{4, 7}. A coloração varia do rosado ao roxo, dependendo do envelhecimento da lesão⁸. O tamanho pode variar de poucos milímetros, a grandes

lesões, medindo centímetros em seu maior diâmetro^{1, 4, 5}. Na maioria dos casos, a gengiva é o sítio mais acometido^{5, 6, 7}, seguido pela língua, palato duro, lábio e mucosa bucal, com menos frequência^{6, 7}.

No seu aspecto histológico é característico a proliferação altamente vascular, semelhante ao tecido de granulação^{1, 4}, sendo revestido parcial ou completamente por epitélio pavimentoso estratificado. O infiltrado inflamatório é, predominantemente, misto, composto por neutrófilos, plasmócitos e linfócitos⁴. O seu tratamento consiste na biópsia excisional com margem de segurança para evitar remanescente de tecido que possam vir à recidivar, e a lesão deve ser submetida à exames histológicos para diagnóstico diferencial com outras lesões proliferativas, como: lesão periférica de células gigantes, fibroma ossificante periférico, ou ainda, tumores metastáticos em sua manifestação inicial^{1, 3, 7}.

Sua etiologia ainda não é completamente esclarecida, mas apresenta natureza reacional^{2, 5}, podendo ser resultante de alguns fatores, tais como irritação local crônica⁵, lesão traumática, fatores hormonais ou certos tipos de medicamentos, em associação à uma higiene oral inadequada⁷. Lesões provenientes desses fatores são denominadas processos proliferativos não-neoplásicos^{1, 3}.

O uso frequente de alguns fármacos também está associado ao aparecimento de lesões hiperplásicas na cavidade oral¹¹, dentre eles, a fenitoína, medicamento mais comumente utilizado para tratamento de epilepsia e outras doenças convulsionantes^{8, 9, 10}, considerada a droga com maior potencial para desenvolvimento de alterações gengivais, como a hiperplasia gengival^{9, 11}.

O seu mecanismo de ação se dá na interferência no transporte de sódio, estabilizando as membranas neuronais, impedindo que haja deflagrações neuronais repetitivas provocadas pela passagem de corrente intracelular sem causar depressão no sistema nervoso central^{8, 10, 11}.

O uso diário dessa droga leva ao aparecimento de alguns efeitos adversos, entre eles: confusão mental, nistagmo (movimento não controlado, rápido e repetitivo do globo ocular), ataxia (falta de coordenação dos movimentos e equilíbrio), dificuldade na fala, redução na coordenação e alterações gengivais^{8, 10, 11}.

Não está totalmente esclarecido o fator pelo qual a fenitoína ocasione essas lesões hiperplásicas^{8, 11}, porém conhecem-se alguns fatores de risco adicionais aos medicamentos: estado da boca antes da administração do medicamento, perda prematura de dentes, gengivite, geralmente associada com má educação sobre higiene bucal^{9, 11}, presença local de biofilme bacteriano capaz de causar inflamação e de servir de reservatório das drogas, periodontite e profundidade das bolsas periodontais¹¹.

O objetivo deste trabalho é realizar uma breve revisão da literatura sobre a indução de crescimentos proliferativos não-neoplásicos associados ao uso da fenitoína e relatar um caso de granuloma piogênico

em dorso de língua associado ao uso dessa medicação.

2. CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 47 anos, natural de Recife, Pernambuco, Brasil, do lar, solteira. Apresentando epilepsia e com dificuldades cognitivas como comorbidades, de forma que sempre compareceu às consultas acompanhada de um responsável, o qual a acompanhou em todas as consultas. Procurou à Clínica-escola da Faculdade de Odontologia do Recife, encaminhada pelo dentista clínico do SUS, apresentando como queixa principal “um caroço que surgiu na língua e foi crescendo”. Na anamnese, a responsável da paciente relatou que a lesão apresentava evolução de pelo menos 6 meses na língua e alegava dificuldade na mastigação e fala, devido à dor causada pela ulceração presente “no caroço”. Além disso, mencionou fazer uso de medicações anticonvulsivantes (fenitoína e gardenal) e ansiolítico (clonazepam).

Ao exame físico intraoral, foi observado um aumento gengival na região marginal, acometendo as papilas interdentais, com coloração levemente eritematosa e acúmulo de biofilme em toda superfície dos dentes posteriores, com presença de cálculo dentário. No dorso da língua, identificou-se lesão exofítica, pediculada, de coloração vermelho-rósea, com alguns pontos de ulceração, medindo aproximadamente 3cm no seu maior diâmetro (Figura 1).



Figura 1. Aspecto inicial da lesão e reparo em ápice da língua).

Diante das características clínicas observadas, em associação aos relatos na anamnese, foi levantada a hipótese diagnóstica de granuloma piogênico. Foram solicitados exames laboratoriais (hemograma, coagulograma e glicemia em jejum), que apresentaram resultados dentro dos padrões de normalidade. O responsável da paciente recebeu ao TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido), no qual foi lido, aceito e assinado.

Para o tratamento, foi proposta a excisão total da

lesão através da biópsia excisional com remoção de uma pequena margem de segurança. Inicialmente, foi feita a antisepsia com clorexidina, em solução aquosa a 0,2%, antisepsia intrabucal sob forma de bochechos e antisepsia extrabucal com solução de clorexidina a 2%, para em seguida, realizar a aposição do campo operatório. A intervenção foi iniciada, realizando-se a anestesia local do tipo infiltrativa com solução de lidocaína 2% com adrenalina 1:100.000 no ápice da língua, para tração lingual com fio de seda cirúrgica 3-0 (Figura 1).

A seguir, infiltração na região da lesão com o mesmo anestésico e seringa carpule foi empregada perifericamente à base da lesão (Figura 2).



Figura 2. Anestesia na região da lesão.

Com a utilização de uma pinça hemostática do tipo Halsted mosquito, foi pinçado o pedículo da lesão e com uma tesoura íris foi feita a diérese excisional, respeitando uma margem de segurança de aproximadamente 3mm, para evitar possíveis recidivas (Figuras 3.A e 3.B).



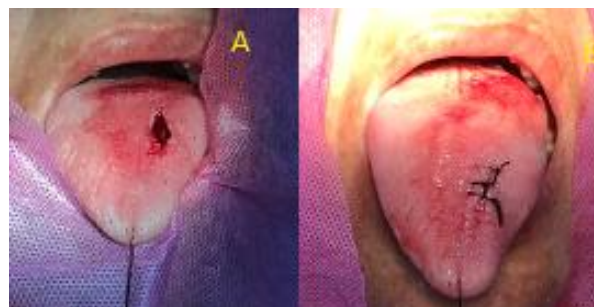
Figuras 3.A e 3.B. Excisão total da lesão.

Foi feita a compressão com gaze para conter o sangramento e, em seguida, foi utilizado o bisturi eletrônico para eletrocauterização, para auxiliar na coagulação de pequenos vasos capilares circunvizinhos (Figura 4).

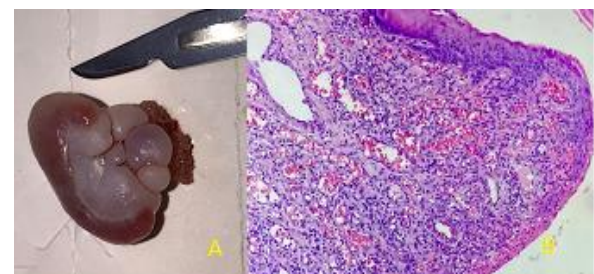
Para finalizar, após a divulsão das bordas da ferida com tesoura romba de Metzembbaum, foi realizada a sutura com fio de seda 3-0 a pontos isolados (Figuras 5.A e 5.B).



Figuras 4. (compressão da ferida operatória e eletrocauterização com bisturi eletrônico).



Figuras 5.A e 5.B. Ferida operatória pós divulsão e sutura a pontos isolados com fio de seda 3-0.



Figuras 6.A e 6.B. Aspecto macroscópico e fotomicrografia da peça cirúrgica.

Foram fornecidas todas as orientações pós-operatórias rotineiras para a paciente, além da prescrição de analgésico (dipirona sódica 500mg até de 6/6 horas em caso de dor). O transoperatório se deu sem intercorrências e a peça cirúrgica foi colocada em solução de formol a 10% e o material enviado para exame histopatológico, cujo resultado foi compatível com granuloma piogênico (Figuras 6.A e 6.B). A sutura foi removida após 01 semana do pós-operatório apresentando um padrão de cicatrização dentro da normalidade.

A paciente encontra-se no quarto mês de pós-operatório (Figura 7), devendo ainda ser acompanhada por um período protocolar de 05 anos, findo os quais, terá alta ambulatorial se não houver indícios clínicos de recidiva.



Figura 7. Aspecto macroscópico com 4 meses de pós-operatório.

3. DISCUSSÃO

O Granuloma Piogênico é uma lesão benigna que ocorre muito frequentemente na cavidade bucal, acometendo principalmente pessoas do sexo feminino entre a 2^a e a 4^a década de vida^{1,2,3}. Embora sua etiologia ainda não esteja bem estabelecida^{2,5}, vários fatores podem estar associados ao desenvolvimento desta patologia, um deles é utilização de medicamentos anticonvulsivos^{5,7,11}, como é o caso da paciente em questão, de 47 anos, sexo feminino, que relatou fazer uso regular da fenitoína para tratamento epilético.

Além disso, estão entre os fatores que podem estar envolvidos ao aparecimento desta lesão, irritação local crônica, fatores hormonais, e a deficiência da higiene oral^{2,5,7}. Não foi citada nenhum tipo de lesão traumática pela paciente, porém durante o exame físico foi possível observar a deficiência de higienização oral devido ao acúmulo de biofilme e um aumento gengival na região marginal, acometendo papilas interdentes. Isso pode se justificar devido a incapacidade de manter uma adequada higiene bucal pelo fato de pacientes epiléticos geralmente apresentarem comprometimento neurológico⁹.

A lesão em questão possui aspecto clínico pedunculado, com superfície lisa ou lobulada e coloração levemente eritematosa, semelhante ao que foi observado na literatura. Pode-se concluir que a lesão é relativamente recente, com seu período de crescimento em questão de meses.

Nesse caso, a Fenitoína é o agente principal do aparecimento do granuloma piogênico na paciente, visto que é uma das drogas com maior potencial para desenvolvimento de hiperplasias gengivais¹¹. Não se sabe ao certo qual o mecanismo de ação pelo qual a

fenitoína ocasione a hiperplasia, no entanto, a prevalência é de 50% dos casos em pacientes epiléticos que fazem uso de medicação^{8,9,11}, estando entre uma das drogas com maior prevalência^{8,11}.

Estudos mostram que a hiperplasia parece ter estreita relação com o estado da boca do paciente^{8,11}, e a higiene oral inadequada pode aumentar a severidade da lesão⁸, portanto, a instituição do controle de placa antes do início do tratamento com a droga pode resultar em diminuição tanto da incidência quanto do crescimento da hiperplasia gengival¹¹.

No caso supracitado, por se tratar de um granuloma piogênico de grande extensão, medindo 3cm em seu maior diâmetro, o tratamento foi a excisão cirúrgica com pequena margem de segurança, corroborando com o tratamento recomendado pela literatura, o que levou à cura da patologia. Apesar de se tratar de uma lesão frequentemente associada a traumas persistentes, não houve necessidade da remoção de agentes irritantes, pois não existiam. O tratamento de eleição foi associado ao controle de placa e orientações de higiene oral, além de acompanhamento clínico para avaliação periódica, devido à possibilidade de recidiva da lesão^{5,9}.

Dessa forma, tendo em vista o desconforto estético e funcional que essa lesão apresenta e a natureza invasiva do tratamento cirúrgico, além do alto índice de recidivas, principalmente quando apresentar higienização bucal deficiente, o melhor tipo de tratamento para essa patologia consiste na prevenção, através de um controle de placa bacteriana rigoroso feito pelo paciente e o auxílio periódico do cirurgião-dentista¹¹, orientando acerca dos efeitos colaterais dessa medicação na cavidade bucal, especialmente quando em presença de placa bacteriana¹¹, para minimizar o máximo a incidência desse tipo de lesão e evitar a severidade caso ela venha a aparecer. É indispensável a relação multidisciplinar entre o cirurgião-dentista e o médico para considerar a suspensão ou alteração do fármaco, avaliando a relação risco-benefício para o paciente⁹.

4. CONCLUSÃO

Portadores de epilepsia, devido ao uso frequente de Fenitoína pode colaborar ao desenvolvimento de lesões hiperplásicas, como o Granuloma Piogênico. Dessa forma, compete ao profissional ficar atento às medicações utilizadas pelos seus pacientes, observando suas reações adversas sistêmicas e principalmente seus efeitos na cavidade oral, para que, o cirurgião-dentista possa instruir adequadamente seus pacientes acerca da importância da higiene oral, focando, principalmente, a prevenção dessas lesões. Além disso, o CD deve apresentar conhecimento suficiente acerca das características clínicas para o correto diagnóstico diferencial com outras lesões para um tratamento adequado, contribuindo para a manutenção da saúde bucal do paciente.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Martorelli SB de F, Martorelli F de O, Nogueira BGC, *et al.* Pyogenic granuloma in lower lip - case report. RSD [Internet]. 2021Dec.9 [cited 2022Dec.22]; 10(16):e21101623099.
- [2] Gomes MJP, Satirio MA dos S, Sá MC, *et al.* Oral pyogenic granuloma: clinical case report. RSD [Internet]. 2021Dec.19 [cited 2022Dec.22]; 10(16):e589101623876.
- [3] Oliveira, Hugo Franklin Lima de *et al.* Pyogenic granuloma with atypical clinical features: case report. Rev. cir. traumatol. buco-maxillo-fac. [online]. 2012; 12(3):31-34. ISSN 1808-5210.
- [4] Neville, Brad. Patologia oral e maxilofacial. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2009; 972p.
- [5] KRUGER, Marta; PAIVA, Denise; PAPPEN, Fernanda; *et al.* Granuloma gravídico – relato de caso. Odontol. Clín.-Cient. (Online). Recife. 2013; 12(4)
- [6] Barbosa GM, Cabral LN, Vasconcelos II AJA de, *et al.* Granuloma Piogênico em Lábio de Paciente Senil: Relato de Caso. Arch Health Invest [Internet]. 1º de setembro de 2021 [citado 17º de janeiro de 2023]; 11(1):44-9.
- [7] Lima, Viviane da Silva. Granuloma piogênico: relato de caso clínico. Orientador: Giancarlo Crosara Lettieri. 2018. 8f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Odontologia) - Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos. 2018.
- [8] Martorelli SBF, Bravo F, Martorelli FO, Marinho EVS, *et al.* Crescimento tecidual fibromatoso atípico relacionado ao uso de fenitoína – relato de caso. Int J Dent, Recife. 2008; 7(1):69-72.
- [9] MENDES, Tallita; CERQUEIRA, Lennon; AZOUBEL Maria. Aumento gengival influenciado por drogas. Revista Bahiana de Odontologia. 2014 Jan; 5(1):29-37.
- [10] Santos FA, Carvalho CA, Pochapski MT. Crescimento Gengival Associado ao uso da Fenitoína. Relato de um Caso Clínico. Biol Health Sciences 2001; 7(1):79-90.
- [11] Perez CH, Zanatta FB, Flores, DM, *et al.* Disciplinarum Scientia, Série: Ciências da Saúde, Santa Maria. 2004; 4(1):121-134.
- [12] J Guimarães Júnior. Notas Clínicas, Psicossocial e Científicas • J. Epilepsy Clin. Neurophysiol. 2007; 13(1).
- [13] REYES, A. *et al.* “Granuloma Piogênico - enfoque na doença periodontal como fator etiológico” - Rev Clín Pesq Odontol. 2008; 4(1):29-33