



RELAÇÃO ENTRE HIPERPLASIA GENGIVAL E ANTICONVULSIVANTES DERIVADOS DO VALPROATO DE SÓDIO

FERNANDA SRYNCZYK DA SILVA¹; GIOVANE HISSE GOMES²; JOSUÉ
MARTOS³

¹Faculdade de Odontologia - UFPel – fernandasrynczyk@hotmail.com

²Faculdade de Odontologia - UCPel – giovanehisse@gmail.com

³Faculdade de Odontologia - UFPel – josue.sul@terra.com.br

1. INTRODUÇÃO

Anticonvulsivantes são drogas capazes de modificar a resposta dos tecidos gengivais frente a processos inflamatórios na presença ou não de placa bacteriana, podendo induzir ao crescimento gengival. Existe uma resposta gengival variável entre os pacientes que utilizam esses fármacos. Alguns fatores como idade, predisposição genética, presença de placa e inflamação gengival preexistentes influenciam a relação entre essas drogas e o tecido gengival. Além disso, parece haver uma variabilidade na extensão e gravidade dessas alterações gengivais (SEYMOUR et al., 2000). A nova classificação das doenças periodontais ressalta a importância do biofilme bacteriano como co-fator na etiologia do aumento gengival associado a essas drogas. Nessa classificação, o termo “crescimento gengival induzido por medicamentos” é categorizado dentro do grupo das gengivites induzidas por placa dental (MURAKAMI et al. 2018, CATON et al. 2018, CHAPPLE et al., 2018).

Os mecanismos moleculares envolvidos no crescimento gengival excessivo induzido por medicamentos parecem ser distintos entre os indivíduos. Alguns estudos demonstraram efeitos diretos ou indiretos no aumento da produção de colágeno, além de reduzida atividade de metaloproteinases da matriz sobre fibroblastos após tratamento com estas drogas. Apesar disso, ainda não está plenamente definida a etiologia do crescimento gengival induzida por medicamentos (KATAOKA et al., 2000).

O ácido valpróico (ácido 2-propilpentanoico), um ácido graxo de cadeia ramificada curta, foi originalmente sintetizado como um análogo do ácido valérico extraído da *Valeriana officinalis* e tem sido usado mundialmente por décadas, na forma de valproato de sódio, como antiepiléptico (JOHANNESSEN; JOHANNESSEN, 2003). As reações adversas do valproato de sódio, em termos de eventos adversos metabólicos e/ou endócrinos tem sido estudadas, contudo fatores genéticos e ambientais parecem possuir um importante grau de influência (NANAU; NEUMAN, 2013).

O objetivo da presente revisão de literatura foi analisar cientificamente a ocorrência de alterações periodontais com a utilização de anticonvulsivantes à base de valproato sódico.

2. METODOLOGIA

Foi executado um levantamento bibliográfico onde foram pesquisadas a associação bioquímica do fármaco com as alterações periodontais hiperplásicas nas bases de dados: Scopus, PubMed, BVS, Web of Science e Scielo utilizando os descritores "sodium valproate" "valproic acid" "gingival enlargement" e "gingival hyperplasia".

Como critérios de inclusão foram levados em consideração aqueles estudos publicados nos idiomas inglês, espanhol ou português, em periódicos nacionais e internacionais e que apresentassem a relação entre o fármaco e o efeito colateral periodontal. Foram excluídos estudos ou artigos que apresentassem resumos escritos em idiomas diferentes dos citados anteriormente e que não tivessem conteúdo concreto com o objeto da pesquisa para serem considerados válidos.

Após a coleta dos artigos, os mesmos foram avaliados por dois revisores, que selecionaram e realizaram uma leitura prévia sistemática, seletiva e analítica dos estudos (Figura 1).

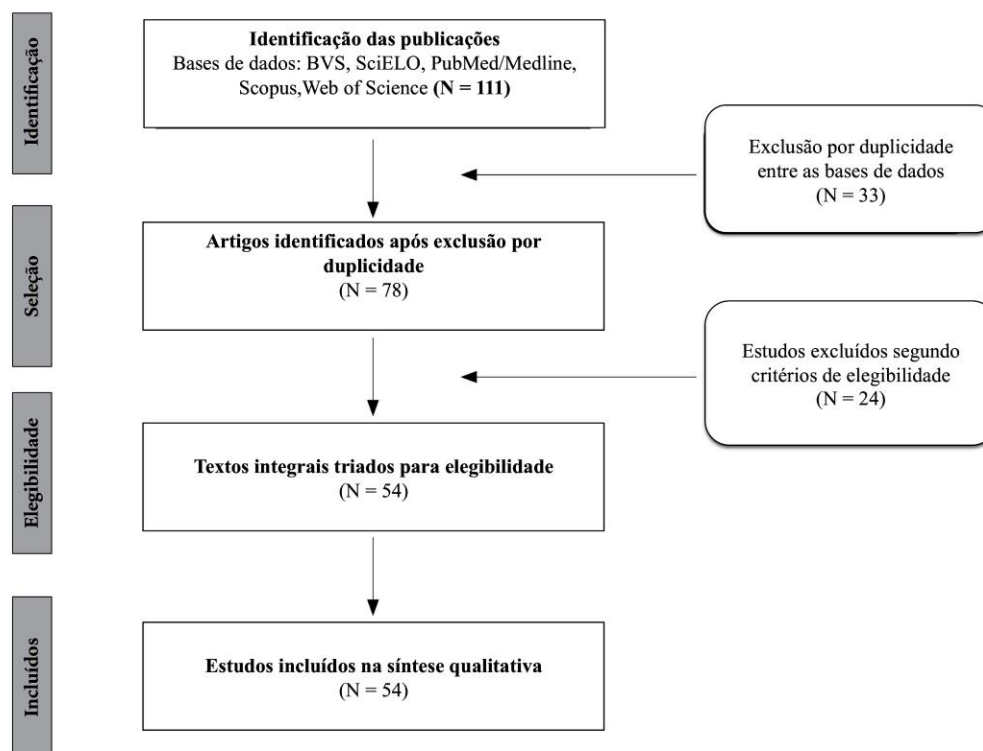


Figura 1: Fluxograma representativo dos estudos selecionados para análise.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A epilepsia nas suas mais variadas formas afetam um percentual significativo de pessoas em todo o mundo com uma prevalência próxima a 1% da população (MEHMET et al., 2012). A compreensão da epilepsia, suas manifestações orais decorrentes das medicações envolvidas e do tratamento periodontal de pacientes com este quadro clínico devem ser realizados por dentistas com conhecimento sobre tais transtornos.

O crescimento gengival induzido por drogas foi relatado pela primeira vez em 1939 associado ao uso crônico da droga anti-epiléptica fenitoína por KIMBALL (1939). Outros relatos de casos isolados sugeriram que algumas alterações gengivais poderiam estar associadas ao valproato de sódio (BEHARI, 1991). SEYMOUR et al. (1985) observaram em pacientes epiléticos adultos uma incidência significativamente maior de hiperplasia gengival naqueles tratados com fenitoína em comparação com o valproato de sódio.

A patogênese do crescimento gengival induzido por drogas pode ser considerada como de natureza multifatorial envolvendo uma interação de vários fatores como metabolismo do fármaco com os fibroblastos gengivais, idade,



predisposição genética e mesmo alterações inflamatórias e imunológicas além da ativação de fatores de crescimento (SEYMOUR et al., 1996). Destes, os fatores genéticos que dão origem a heterogeneidade de fibroblastos, inflamação gengival e variáveis farmacocinéticas parecem ser os mais determinantes na expressão da hiperplasia gengival (SEYMOUR et al., 1996).

A presença de biofilme bacteriano é frequentemente associada ao crescimento gengival. Componentes bacterianos, como o LPS e a lipoproteína, na placa dentária podem ser reconhecidos por alguns receptores específicos da célula hospedeira e desempenhar um papel importante na resposta inflamatória no tecido periodontal. A liberação de HMGB1, uma proteína anteriormente conhecida como fator de transcrição nuclear, induzida pelo ácido valproico, pode exacerbar as respostas imunes com repercussões no tecido periodontal (SUGIURA et al., 2011). Dessa forma, essa medicação teria um efeito direto sobre o crescimento gengival através da exacerbação do processo inflamatório desenvolvido em resposta ao biofilme bacteriano.

O aumento gengival induzido por valproato de sódio é um fenômeno pouco frequente, com poucos estudos sobre a etiopatogenia dessa hiperplasia. Parecem existir três fatores significativos na expressão dessas alterações gengivais, como aquelas relacionadas ao próprio fármaco, alterações inflamatórias induzidas por placa nos tecidos gengivais e fatores genéticos que determinam a heterogeneidade do fibroblasto (JOSIPHURA, 2012).

4. CONCLUSÕES

Os mecanismos que desempenham um papel determinante no aumento gengival induzido pelo valproato de sódio ainda não está totalmente esclarecido, contudo sugere-se que possam ser decorrentes de mecanismos atribuídos ao próprio medicamento capaz de alterações na resposta inflamatória e alterações nos próprios fibroblastos gengivais.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BEHARI, M. Gingival hyperplasia due to sodium valproate. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**. Londres, v.54, n.3, p.279-280, 1991.
- JOHANNESSEN, C.U.; JOHANNESSEN, S.I. Valproate: past, present, and future. **Drug Reviews**. v.9, n.2, p.199-216, 2003.
- JOSIPHURA, V. Sodium valproate induced gingival enlargement with pre-existing chronic periodontitis. **Journal of Indian Society of Periodontology**. Mumbai, v.16, n.2, p.278-281, 2012.
- KATAOKA, M.; SHIMIZU, Y.; KUNIKIYO, K.; ASAHARA, Y.; YAMASHITA, K.; NINOMIYA, M. et al. Cyclosporin A decreases the degradation of type I collagen in rat gingival overgrowth. **Journal of Cellular Physiology**. Tokyo, v.182, n.3, p.351-358, 2000.
- KIMBALL, O.P. The treatment of epilepsy with sodium diphenyl hydantoinate. **Journal of American Medical Association**. Roma, v.112, n.13, p.1244-1245, 1939.
- MEHMET, Y.; SENEM, O.; SULUN, T.; HUMEYRA, K. Management of epileptic patients in dentistry. **Surgical Science**, v.3, n.1, p.47-52, 2012.
- NANAU, R.M.; NEUMAN, MG. Adverse drug reactions induced by valproic acid. **Clinical Biochemistry**, v.46, n.15, p.1323-1338, 2013.



SEYMOUR, R.A.; ELLIS, J.S.; THOMASON, J.M. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. **Journal of Clinical Periodontology**, v.27, n.4, p.217-223, 2000.

SEYMOUR, R.A.; SMITH, D.C.; TURNBULL, D.N. The effects of phenytoin and sodium valproate on the periodontal health of adult epileptic patients. **Journal of Clinical Periodontology**. Copenhagen, v.12, n.6, p.413-419, 1985.

SEYMOUR, R.A.; THOMASON, J.M.; ELLIS, J.S. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. **Journal of Clinical Periodontology**. Copenhagen, v.23, n.3, p.165-175, 1996

SUGIURA, S. et al. Valproic acid increases susceptibility to endotoxin shock through enhanced release of high-mobility group box 1. **Shock**, v.36, n.5, p.494-500, 2011.

CATON, Jack G *et al.* A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. **Journal of Clinical Periodontology**. Copenhagen, v. 89, n. 1, p. S1-S8, 2018.

CHAPPLE Iain LC *et al.* Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **Journal of Clinical Periodontology**. Copenhagen, v. 45, n. 20, p. 68-77, 2018.

MURAKAMI, Shinya *et al.* Dental plaque-induced gingival conditions. **Journal of Clinical Periodontology**. Copenhagen, v.89, n.1, p. S17-S27, 2018.