Hiperpigmentação da mucosa bucal causada pelo uso prolongado de fármaco antimalárico

Oral mucosal hyperpigmentation caused by lingering use of antimalarial drug

Heloísa Emília Dias da Silveira*
Onofre Francisco de Quadros**
Fabio Luiz Dal Moro Maito***
Suiane Giordani****

RESUMO

Algumas terapias medicamentosas podem ser responsáveis pelo surgimento de alterações pigmentares na mucosa bucal. Os agentes antimaláricos estão freqüentemente relacionados a hiperpigmentações e, por exercerem atividade imunossupressora e anti-inflamatória, são utilizados no tratamento de condições mediadas imunologicamente. Os autores apresentam dois casos de pigmentação por agente antimalárico (cloroquina) em mucosa de palato duro, chamando atenção para a necessidade de familiarização do cirurgião-dentista com essas hiperpigmentações a fim de facilitar o diagnóstico diferencial com as diversas alterações que promovem mudança de coloração na mucosa bucal.

Palavras-chave:

Pigmentação, cloroquina, antimaláricos.

INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

As mudanças de coloração da mucosa bucal requerem atenção especial, tendo em vista o grande número de alterações relacionadas a essa condição, as quais podem apresentar dificuldade de diagnóstico devido às suas diferentes origens e apresentações clínicas.

A pigmentação da mucosa bucal é um achado comum e, na maioria das vezes, é causada pela produção normal de melanina. Entretanto, as hiperpigmentações difusas ou multifocais podem ser um sinal de doença sistêmica ou efeito de terapia medicamentosa (WATSON e MacDONALD, 1974; GRAY, 1978; ASHRI e GAZI, 1990; KLEINEGGER et al., 2000).

Inúmeros medicamentos têm sido considerados causadores de pigmentações na mucosa bucal. Embora muitos deles estimulem a produção de melanina pelos melanócitos, em outros é o depósito de seus metabólitos o responsável pela mudança de cor. Essas alterações pigmentares têm sido associadas ao uso de fenoltaleína, minociclina, tranqüilizantes, antimaláricos, estrogênio, agentes quimioterápicos e alguns medicamentos usados no tratamento de pacientes com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (NEVILLE, 1998).

Os agentes antimaláricos estão associados à pigmentação da pele, das mucosas e da retina, sendo que os mais freqüentemente

envolvidos são a quinacrina hidroclorada, a cloroquina, a hidroxicloroquina e a amodiaquina. Além de antimaláricos, esses medicamentos têm sido usados no tratamento de condições mediadas imunologicamente, como lúpus eritematoso discóide, artrite reumatóide e lesões cutâneas, já que exercem atividade imunossupressora e anti-inflamatória (BECKER-WEGERICH et al., 2000; KLEINEGGER et al., 2000).

Uma ampla variedade de lesões e condições pode resultar em pigmentação anormal da mucosa; portanto, para estabelecer o diagnóstico diferencial, é necessária uma avaliação sistêmica, incluindo completa e acurada anamnese do paciente. Entre as características clínicas que mais auxiliam no diagnóstico das lesões pigmentadas, estão a distribuição e a cor. Coloração marrom, preta ou cinza são mais comumente causadas pelo acúmulo de melanina, hemossiderina ou material estranho, enquanto coloração vermelha, azul ou alterações púrpuras sugerem um processo vascular. A distribuição difusa ou multifocal da pigmentação sugere uma causa sistêmica, como distúrbio metabólico ou toxicidade por medicamento (KLEINEGGER et al., 2000).

As manifestações clínicas de pigmentações relacionadas ao uso de drogas variam e a maioria produz uma melanose difusa da pele e das superfícies da mucosa, porém outras podem causar um padrão único. As

mulheres mostram-se mais sensíveis ao aumento da pigmentação por melanina, provavelmente em decorrência da interação com os hormônios sexuais. A manifestação clássica da pigmentação intrabucal, proveniente do uso de medicamento antimalárico, é uma área negro-azulada, limitada ao palato duro (NEVILLE, 1998). Watson e MacDonald (1974) observaram epitélio normal em espécimes de mucosa palatal, exceto pela presença de quantidade não usual de pigmentos nas células da camada mais profunda e, no conjuntivo, dentro das células fagocíticas. Esses autores sugeriram que a cloroquina ligasse à melanina, formando um complexo melanina-droga.

Segundo Kleinegger e colaboradores (2000), a pigmentação por medicamento antimalárico na mucosa do palato foi relatada primeiramente em 1945 e, desde então, vários casos foram descritos. Na maioria deles, somente o palato duro estava envolvido, havendo ainda uma linha que demarcava a junção com o palato mole. Para esses autores, talvez o maior significado da hiperpigmentação induzida por agente antimalárico seja a possibilidade de ser um marcador para a retinopatia irreversível, reconhecida como uma potencial complicação da terapia com drogas antimaláricas, pois a pigmentação anormal da pele e das mucosas pode representar um indicador do envolvimento ocular. Gray (1978), Neville

* Professora de Radiologia da FO-UFRGS. Doutora em Odontologia-Estomatologia Clínica-PUCRS.

** Professor Doutor de Patologia Geral da FO-UFRGS.

*** Professor de Patologia da FO-PUCRS. Mestre em Patologia Bucal-UFRGS.

**** Cirurgiã-Dentista Interna da Disciplina de Radiologia da FO-UFRGS.

(1998) e Kleinegger e colaboradores (2000) alegam que, devido aos efeitos adversos gastrointestinais, neuromusculares, hematológicos e terapêuticos que podem advir do uso desses medicamentos, e na tentativa de reduzir sua ocorrência, é recomendado o tratamento somente quando a doença estiver ativa, baixando a dose até um limite mínimo para o seu controle.

O diagnóstico de hiperpigmentação por medicamentos está baseado na história e na apresentação clínica. Contudo, em casos em que as características forem atípicas ou a completa história do uso da medicação não for satisfatória, a biópsia e o posterior exame histopatológico devem ser realizados. Dessa forma, exclui-se ou não a possibilidade de tratar-se de um melanoma, o qual inicialmente pode aparecer como uma hiperpigmentação da mucosa. Embora a alteração de cor da mucosa bucal possa ser esteticamente desagradável, não causa problemas a longo prazo. Na maioria dos casos, a interrupção da medicação resulta no desaparecimento gradual das áreas de hiperpigmentação (NEVILLE, 1998).

É importante que o cirurgião-dentista tome conhecimento e familiarize-se com os aspectos clínicos da alteração de coloração da mucosa produzida pelo uso de agentes antimaláricos, tendo em vista o diagnóstico diferencial com as diferentes manifestações expressas através da mudança de cor. Com o objetivo de abordar essas alterações em pacientes tratados com cloroquina, dois casos clínicos são apresentados e discutidos.

RELATO DE CASOS

Caso Clínico 1: Paciente do gênero feminino, 56 anos, leucoderma, procurou o Serviço de Estomatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA-RS) com queixa de dor e aumento de volume no palato, lado esquerdo, na região de molares superiores associado a extensa mancha escura. Na anamnese, a paciente relatou estar fazendo uso de antibiótico (penicilina) há 15 dias sem remissão do quadro. Sendo ela portadora de hepatite C e tendo feito uso de Interferon, tratada com cloroquina 250mg 1 vez ao dia. No exame clínico, além do aumento de volume, foram observadas discretas áreas puntiformes de ulceração nessa mesma região, adjacente a uma mancha negro-azulada localizada medianamente desde a região anterior até a região posterior do palato (Figura 1). As radiografias solicitadas não apresentaram nenhuma alteração na região da lesão, a não ser uma discreta diminuição de radiopacidade óssea alveolar mesial ao dente 26, sugerindo envolvimento periodontal (Figura 2). No entanto, na região de molares superiores direito, observou-se lesão radiolúcida arredonda-

da, com osteogênese reacional compatível com cisto radicular (Figura 3). O dente 16 respondeu negativamente ao teste de vitalidade pulpar. Diante dos achados clínicos e radiográficos, não-conclusivos, foi realizada biópsia incisiva no palato (local da mancha) e na região do rebordo alveolar. O diagnóstico histopatológico do fragmento removido do rebordo alveolar foi inflamação crônica, enquanto o da região do palato foi de pigmentação exógena — tatuagem por amálgama (Figuras 4 e 5). Descartada a hipótese de lesão maligna, e sendo impossível pelas características clínicas da mancha, tratar-se de tatuagem por amálgama, foi realizada revisão da lâmina correspondente a região do palato e, através dos dados obtidos na anamnese (uso de cloroquina) e baseando-se nos relatos da literatura, definiu-se o diagnóstico de hiperpigmentação por uso crônico de cloroquina. Após um ano de acompanhamento, a paciente apresenta-se bem do problema periodontal, recebeu tratamento endodôntico no 16 com posterior remoção cirúrgica do cisto radicular e a mancha não mostra alteração na sua forma de apresentação.

Caso Clínico 2: Paciente do gênero feminino, 40 anos, leucoderma, compareceu ao Serviço de Estomatologia do HCPA-RS por indicação do cirurgião-dentista que observou a presença de uma alteração na coloração da mucosa do palato (Figura 6). Durante a anamnese, a paciente relatou ser portadora de lúpus eritematoso discóide e estar em tratamento com cloroquina há, aproximadamente, 12 meses. Em relação à alteração de coloração do palato, a paciente relatava desconhecer a época do seu surgimento e não descrevia nenhum quadro de sintomatologia dolorosa. Frente a essas informações e mediante o aspecto clínico característico da lesão, em que se observava uma mancha de coloração cinza-azulada de grande extensão no palato duro e bem delimitada com o palato mole, o diagnóstico foi unicamente clínico, não se fazendo necessariamente a realização de biópsia.

DISCUSSÃO

As pacientes de ambos os casos apresentados compareceram ao Serviço de Estomatologia HCPA-RS com queixa de uma alteração de coloração na mucosa do palato duro. No primeiro caso, a paciente relatou o surgimento da pigmentação simultaneamente ao do aumento de volume no rebordo alveolar que estava sendo tratado com antibioticoterapia e, apesar disso, o quadro evoluía desfavoravelmente. Essa situação pouco clara dificultou o diagnóstico e levou à realização das biópsias, uma na mancha e outra no rebordo. Buscava-se com isso descobrir se todo o quadro correspondia a uma única patologia ou não, já que, frente ao rá-

pido aparecimento da mudança de coloração relatada pela paciente, suspeitou-se da possibilidade de tratar-se de um melanoma. O exame histopatológico da região do rebordo revelou um quadro inflamatório correspondente, pelo quadro clínico, a um abscesso periodontal, justificando, assim, a sintomatologia dolorosa que não estava relacionada à hiperpigmentação da mucosa do palato. Esse caso exemplifica por que é necessária, algumas vezes, conforme Neville (1998), a realização de biópsia em pacientes com alteração de cor na mucosa para excluir-se a hipótese de neoplasia maligna.

Já no segundo caso, a paciente, sem nenhuma sintomatologia, desconhecia a alteração de coloração da mucosa, sendo que esta foi observada pelo cirurgião-dentista. Assim, devido às características clínicas da mancha, aos relatos da literatura e à história do uso de medicação com atividade imunossupressora, não foi necessária a realização da biópsia para chegar-se a um diagnóstico conclusivo.

Ambas as pacientes faziam uso prolongado de agentes antimaláricos (cloroquina) para o tratamento de lúpus eritematoso discóide, tal como apresentado pela literatura (BECKER-WEGERICH et al., 2000; KLEINEGGER et al., 2000). O uso desses medicamentos está frequentemente associado às hiperpigmentações na mucosa (WATSON e MacDONALD, 1974; GRAY, 1978; ASHRI e GAZI, 1990; NEVILLE, 1998; KLEINEGGER et al., 2000), as quais puderam ser observadas nos casos apresentados.

Para que se obtenha um diagnóstico diferencial, é essencial que se faça uma avaliação, com a completa e acurada história clínica do paciente, dados estes fundamentais para a obtenção do correto diagnóstico (KLEINEGGER et al., 2000).

A partir do que observamos nos casos apresentados, somos levados a concordar com Neville (1998) e Kleinegger e colaboradores (2000) quando afirmam que a manifestação clínica das pigmentações relacionadas ao uso de drogas apresenta-se em um padrão único, com uma área negro-azulada, limitada ao palato duro.

Os dois casos clínicos por nós apresentados ocorreram em mulheres e, segundo Neville (1998), estas são mais propensas a desenvolverem tais manchas, provavelmente, como consequência da interação com os hormônios sexuais.

O que nos motivou nesta apresentação foi o desconhecimento observado por parte do cirurgião-dentista com relação às pigmentações causadas por antimaláricos, que se constituem em medicamentos amplamente utilizados no tratamento de condições mediadas imunologicamente. Assim sendo, parece-nos importante que, através de publicações cien-

tíficas, seja possível contribuir para o esclarecimento dessas alterações que causam dificuldade de diagnóstico para o profissional da área odontológica.

ABSTRACT

Some pharmacological therapies can be responsible for the appearance of discolorations in the oral mucosal membrane. The antimalarial agents are frequently related to the hyperpigmentation and to their immunosuppressive and anti-inflammatory activity. These pharmacological agents are used in the treatment of immunologically mediated conditions. The authors present two cases of pigmentation by antimalarial agent (chloroquine) in oral mucosal membrane of hard palate, emphasizing the need of the dental surgeon to familiarize with these hyperpigmentations in order to facilitate the differential diagnosis with several alterations that promote discolorations in the oral mucosal.

Keywords

Pigmentation, chloroquine, antimalarials.

Figura 1. Aspecto clínico da alteração de cor associada a um aumento de volume no palato na região do 25 e 26.

Figura 2. Radiografia oclusal, onde se pode perceber a diminuição da radiopacidade óssea entre os dentes 25 e 26.

Figura 3. Radiografia panorâmica revela discreta diminuição de radiopacidade óssea entre os dentes 25 e 26, além de uma lesão radiolúcida compatível com cisto radicular na região de molares superiores direito.

Figura 4: Fotomicrografia de fragmento da mucosa palatal apresentando pigmentos de origem exógena em forma de grânulos escuros dispersos no tecido conjuntivo fibroso subepitelial (40 X).

Figura 5: Fotomicrografia de fragmento da mucosa palatal apresentando pigmentos de origem exógena em forma de grânulos escuros dispersos no tecido conjuntivo fibroso subepitelial (400X).

Figura 6: Aspecto clínico da hiperpigmentação no palato duro onde se percebe a nítida delimitação com o palato mole.

REFERÊNCIAS

ASHRI, N.; GAZI, M. More Unusual Pigmentations of the Gingiva. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, Riyadh, v. 70, no. 4, p. 445-449, Oct. 1990.

BECHER-WEGERICH, Petra Maria et al. Treatment of Nonmelanotic Hyperpigmentation with the Q-switched Ruby Laser. **J. Am. Acad. Dermatol.**, Düsseldorf, v. 43, no. 2, part 1, p. 272-274, Aug. 2000.

GIANSANTI, Joseph S. et al. Oral Mucosal Pigmentation Resulting from Antimalarial Therapy. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v.31, no.1, p. 66-69, Jan. 1971.

GRAY, Robin L. M. Pigmented Lesion of the Oral Cavity. **J. Oral Surg.**, Mexico City, v. 36, p. 950-955, Dec. 1978.

KLEINEGGER, Cynthia L. et al. Oral Mucosal Hyperpigmentation Secondary to Antimalarial Drug Therapy. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 90, no. 2, p. 189-194, Aug. 2000.

NEVILLE, Brad W. et al. **Patologia Oral & Maxilofacial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

WATSON, I. B.; MacDONALD, D. G. Amodioquine Induced Oral Pigmentation - A Light and Electron Microscopic Study. **J. Oral Pathol.**, Glasgow, v. 3, p. 16-21, 1974.

Endereço para correspondência:

Heloísa Emília Dias da Silva
Faculdade de Odontologia UFRGS
Rua Ramiro Barcelos, 2492
CEP 90035-003 - Porto Alegre/RS - BR