



Manchas escuras bucais por medicamentos antimaláricos: um achado comum

Alberto CONSOLARO*

Renata Bianco CONSOLARO**

Leda A. FRACISCHONE***

Eliane G. Dip LENCIONI****

* Professor Titular de Patologia da FOB e da Pós-graduação da FORP – Universidade de São Paulo.

** Professora Doutora Substituta em Patologia da FOA – Araçatuba – UNESP.

*** Professora Doutora da Universidade Sagrado Coração – Bauru.

**** Cirurgiã-Dentista, Clínica Privada – Bauru.

Manchas escuras bucais por medicamentos antimaláricos: um achado comum

INTRODUÇÃO

Na maioria dos casos, as áreas de hiperpigmentação diagnosticadas na mucosa bucal representam depósitos aumentados de melanina. Embora tenha coloração rósea, a mucosa bucal apresenta-se microscopicamente com uma mínima quantidade de pigmentação melânica sem manifestação clínica. Em alguns pacientes, a quantidade de melanina acumulada nas células epiteliais basais da mucosa bucal é um pouco maior do que o normal e promove o aparecimento de manchas ou máculas cuja cor varia de acastanhada a escura enegrecida.

Os pigmentos são produzidos pelos melanócitos, mas a melanina localiza-se no citoplasma dos queratinócitos da camada basal do epitélio da mucosa bucal. Os melanócitos se acomodam individualmente entre 4 e 8 células basais e assim se distribuem uniformemente nas mucosas e pele. Os pigmentos de melanina produzidos pelos melanócitos são transferidos, ou “doados”, para as células epiteliais vizinhas as distribuírem nos citoplasmas, preferencialmente ao redor dos núcleos, para proteger o DNA dos danos dos raios solares. Os melanócitos produzem, mas não armazenam, os pigmentos de melanina.

Manchas hiperpigmentadas melânicas focais: étnicas e cicatriciais

As máculas hiperpigmentadas melânicas na mucosa bucal podem ser consideradas normais nas pessoas de tez escura, principalmente na gengiva e linha média do palato. Para se confirmar clinicamente essa normalidade, deve-se adotar como critério o levantamento da história médica sistêmica e bucal do paciente, sua etnia e levar em consideração a bilateralidade das máculas

melânicas. Nesses casos, são máculas de contornos irregulares e limites imprecisos. A coloração pode variar de levemente acastanhada até enegrecida e, por muito tempo, foi denominada de pigmentação melânica racial.

Em alguns casos, a hiperpigmentação melânica pode estar associada ao uso do tabaco, especialmente sem fumaça, para mascar ou cheirar³. Em culturas de certos povos, tem-se o hábito de mascar sementes, folhas, cascas e outros componentes vegetais que podem resultar em máculas hiperpigmentadas na mucosa bucal².

Outra forma de apresentação clínica de hiperpigmentações bucais focais são as máculas melânicas isoladas, pequenas e unilaterais, com contorno regular e limites bem definidos. Elas aparecem principalmente nas regiões internas próximas aos lábios e comissuras labiais, assim como no vermelhão do lábio, e geralmente estão relacionadas a traumatismos. Nessas áreas traumatizadas da mucosa bucal, durante a regeneração epitelial das ulcerações decorrentes, pode-se expor os melanócitos à ação dos raios solares que, potencializados pela saliva e/ou medicamentos aplicados — como corticoides tópicos —, aumentam a produção local de melanina, que permanece indefinidamente no local. A reparação e a regeneração, os dois mecanismos de reconstrução tecidual, podem deixar marcas ou sinais residuais, também chamados de cicatrizes.

Em casos de dúvida sobre a natureza da hiperpigmentação ou em função do comprometimento estético decorrente das manchas, a remoção cirúrgica pode ser indicada e os fragmentos teciduais obtidos devem ser analisados microscopicamente para confirmar-se a benignidade do processo.

Manchas hiperpigmentadas não melânicas focais: hemossiderose e tatuagem

Pigmentos não melânicos (como a hemossiderina, que contém íons ferro ou ferritina) podem se depositar nos tecidos da mucosa bucal, especialmente nas áreas de hemorragias do tipo hematoma, como resultado da degradação da hemoglobina liberada graças à hemólise do sangue extravasado no tecido conjuntivo fibroso da submucosa. Nesses casos, o acúmulo desse pigmento predomina no interior de macrófagos e se chama hemossiderose focal.

Alguns pigmentos exógenos podem se depositar na mucosa bucal como na tatuagem, por deposição de prata, em casos de amálgama de restaurações eventualmente fraturadas durante a exodontia que, acidentalmente, permanecem dentro das feridas cirúrgicas. A aplicação do amálgama de prata nos preparos cavitários subgingivais nos dentes a serem restaurados também pode levar fragmentos ao interior dos tecidos gengivais e promover tatuagens pela prata liberada. Estas máculas são pequenas, isoladas e de limites difusos, com coloração azulada, acinzentada ou enegrecida.

Alguns cimentos obturadores de canais radiculares contêm prata em sua composição e, quando extravasados na região periapical, podem resultar em pigmentações da mucosa bucal. Isso ocorre quando há perfuração da cortical óssea externa em casos de lesões periapicais ou, ainda, quando o extravasamento atinge os trajetos fistulosos abertos na superfície mucosa. Além da prata, tatuagens na mucosa bucal podem ser resultantes da oxidação metálica de instrumentos fraturados e localizados na submucosa — como fragmentos de instrumentos rotatórios, de instrumentos endodônticos ou mesmo de agulhas anestésicas que, acidentalmente, podem permanecer nos tecidos bucais submucosos.

Manchas hiperpigmentadas amplas, difusas ou multifocais: doenças sistêmicas ou induzidas por drogas

Existem, ainda, outras duas formas de apresentação

clínica das hiperpigmentações na mucosa bucal:

- a) presença de máculas difusas e amplas na mucosa bucal;
- b) ocorrência de máculas múltiplas e assimetricamente distribuídas.

Nessas duas condições citadas, a hiperpigmentação na mucosa bucal sugere manifestação de doenças sistêmicas ou efeito colateral de medicamentos.

As principais doenças sistêmicas associadas às pigmentações na boca são insuficiência adrenal^{19,32}, síndrome de Peutz-Jeghers³³, hemocromatose¹⁵, displasia fibrosa polioestótica⁶, hiperparatireoidismo¹ e neurofibromatose¹. Pigmentações anormais também são comuns em pessoas infectadas com HIV^{12,20,32,34}.

Essas duas formas de hiperpigmentação bucal podem ser, ainda, resultantes de neoplasias malignas disseminadas, como os carcinomas broncogênico²⁸ e gastrointestinal^{4,29}. O tratamento das neoplasias malignas pode levar a máculas hiperpigmentadas na pele e mucosas, em função dos agentes quimioterápicos^{14,23}. Às vezes, um derramamento de melanina na mucosa bucal pode ser observado durante a radioterapia de carcinomas de células escamosas da cabeça e pescoço⁵.

Por sua vez, a lista de medicamentos que podem promover hiperpigmentação bucal múltipla ou difusa é extensa e inclui os tranquilizantes, hormônios, carotenoides, fenolftaleína, sais de metais pesados, agentes antimicrobianos — entre os quais o ketoconazol, minociclina, zidovudina, clofazamina —, quimioterápicos e agentes antimaláricos^{14,23}. Os metais pesados foram bem documentados como causa de hiperpigmentação anormal na mucosa bucal, mas atualmente o grau de desenvolvimento social associado à conscientização da população tem feito com que essa situação seja cada vez mais rara^{8,11,14}.

Hiperpigmentação bucal induzida por medicamentos antimaláricos: significado, diagnóstico, condutas e orientações clínicas

Os principais medicamentos indutores de hiper-

pigmentação anormal da mucosa bucal são os agentes antimaláricos, como a quinacrina, hidrocloretos, cloroquina, hidroxicloroquina e amodiaquina (ver Box 1). Além de antimaláricos, esses medicamentos apresentam atividades imunossupressivas e anti-inflamatórias, aumentando seu espectro de indicações — como no tratamento de lúpus eritematoso discóide, artrite reumatoide e doenças do colágeno^{14,18,37}, além de outras doenças cutâneas mais raras, como a epidermólise bolhosa, erupção polimorfa à luz, urticária solar e porfiria cutânea tardia^{14,16,37}. Os cirurgiões-dentistas devem estar familiarizados com isso para que, ao diagnosticar as máculas na mucosa bucal, indiquem o paciente para uma avaliação sistêmica detalhada e diagnóstico definitivo da doença. Os pacientes, e muitos profissionais, muitas vezes não relacionam as hiperpigmentações como efeito colateral de medicamentos.

Os medicamentos antimaláricos podem induzir, também, hiperpigmentação epidérmica^{10,14,18,21,22,24,27,36,38}. As manchas são reversíveis e têm uma cor acinzentada no couro cabeludo, barba, pestanas e sobrancelhas¹⁸. Na pele, se desenvolvem entre 3 e 4 meses em 25% dos pacientes que ingerem a droga²⁴. Em alguns casos, a esclera pode estar envolvida, levando à confusão com icterícia, mas com nível normal de bilirrubina¹⁸. As manchas epidérmicas desaparecem entre 1 e 4 meses¹⁴.

O primeiro relato de hiperpigmentação na mucosa bucal, mais especificamente no palato, induzida por drogas antimaláricas foi feito por Lippard e Kauer²⁵, em 1945. Outras situações semelhantes têm sido relatadas^{9,13,17,21,22,37} e, na maioria dos casos, apenas no palato duro, com uma linha demarcatória com o palato mole¹³, sem uma explicação plausível para esses limites. O envolvimento da gengiva¹⁰ e das mucosas labial e jugal foi, eventualmente, apresentado^{10,38}.

Malária no Brasil: epidemiologia

O quadro epidemiológico da malária no Brasil é preocupante e, apesar do declínio observado no número absoluto de casos, no ano de 2008 ainda foi superior a 300.000 pacientes⁷. Desses, 99,9% foram transmitidos nos estados da Amazônia Legal, sendo o *Plasmodium vivax* a espécie causadora de quase 90% dos casos. No entanto, a transmissão do *Plasmodium falciparum*, sabidamente responsável pela forma grave e letal da doença, tem apresentado redução importante nos últimos anos. A frequência das internações por malária também mostrou um declínio de 1,3% de casos em 2008, enquanto em 2003 foi de 2,6%⁷. A distribuição espacial do risco de transmissão da doença no Brasil é apresentada na Figura 1. Apesar de restrita à região da Amazônia Legal, o grau de mobilidade das pessoas — em função de necessidades econômicas, migração interna e facilidade de transporte — faz com que muitos pacientes se apresentem em outras regiões com a doença não tratada, em fase de tratamento ou com tratamento finalizado.

Box 1 - Epidemiologia da malária no Brasil.

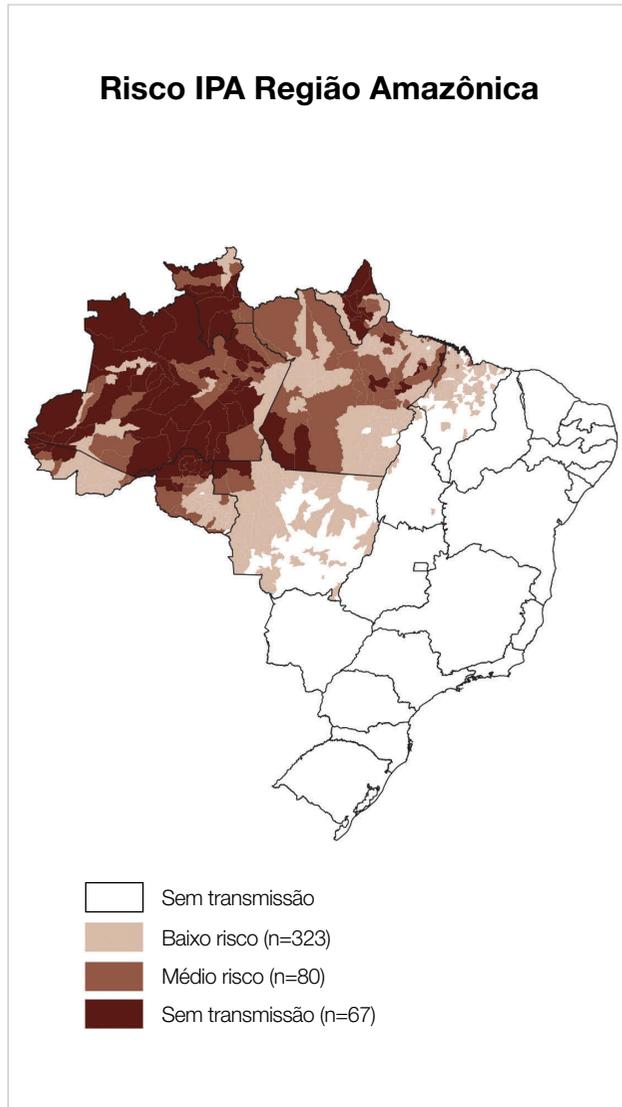


Figura 1 - Mapa do Brasil destacando as áreas de risco para malária pelos diferentes níveis de incidência parasitária anual⁷.

Em 300 pacientes com administração de antimaláricos no tratamento de doenças do colágeno por 4 a 70 meses, Tuffanelli et al.³⁶ diagnosticaram 25 com hiperpigmentação anormal na mucosa ou na pele. A forma mais comum foi a descoloração azul e negra na pele pré-tibial bilateral, registrada em 18 pacientes. Em 4 pacientes foram identificadas pigmentações difusas na pele facial; em outros 4, na região subungueal. Em 9 pacientes havia pigmentação no palato duro.

Com exceção da quinacrina, a hiperpigmentação mucosa e cutânea por antimaláricos tende a ser irreversível, podendo melhorar, mas não desaparecer totalmente, após a suspensão do tratamento, provavelmente pela alta afinidade tecidual da droga¹⁸.

As pigmentações podem ser marcadores do efeito colateral mais severo dos antimaláricos, representado pela retinopatia irreversível^{18,36}. Embora a retinopatia seja rara, recomenda-se que o paciente portador da hiperpigmentação procure um oftalmologista para avaliação mais precisa³¹.

A recomendação de biópsia em hiperpigmentações bucais associadas a drogas e estados sistêmicos deve ser feita quando forem clinicamente atípicas, ou se a história de medicação não parece ser clara, ou se persistirem dúvidas diagnósticas depois de uma detalhada análise clínica.

Ao microscópio, o epitélio estratificado pavimentoso, queratinizado ou não, revela padrões de normalidade. No tecido conjuntivo da lâmina própria e da submucosa, os macrófagos redondos e fusiformes apresentam-se com melanina evidenciada pela coloração de Warthin-Starry; e, ao mesmo tempo, a coloração de Perl revela a presença de grânulos de ferro em macrófagos da mesma região^{17,22}. O diagnóstico microscópico nos laudos histopatológicos sem colorações especiais estabelece-se como melanose focal^{17,22}. Algumas evidências revelam que a cloroquina une-se à melanina e forma um complexo melanina-droga³⁵ que pode resultar no aumento da produção

Artrite Reumatoide: afeta 0,2 a 1% da população mundial

A artrite reumatoide representa uma doença sistêmica inflamatória crônica de natureza autoimune, com causa desconhecida. Nas articulações, caracteriza-se pela poliartrite periférica e simétrica, com deformidade e destruição das articulações, em decorrência da erosão do osso e cartilagem. Esse processo limita a qualidade de vida e promove diferentes graus de deficiência física.

A artrite reumatoide (AR) tem distribuição mundial. Sua prevalência varia de 0,2% a 1% em todo o mundo, com distribuição universal. As mulheres são afetadas duas vezes mais do que os homens. A incidência da doença aumenta com a idade. A artrite reumatoide se inicia, em média, aos 40±10 anos, mas pode começar em qualquer idade.

O comprometimento das grandes e pequenas articulações associa-se com manifestações sistêmicas como a rigidez matinal, fadiga e perda de peso. O envolvimento de outros órgãos aumenta a morbidade e a gravidade da doença, e diminui a expectativa de vida. Com a progressão da doença, os pacientes desenvolvem incapacidade para realização de suas atividades tanto da vida diária como profissional, com impacto econômico significativo para o paciente e para a sociedade.

Não há cura conhecida para a AR, apenas seu controle. Os objetivos principais do tratamento são prevenir ou controlar a lesão articular, prevenir a perda de função e diminuir a dor, tentando-se maximizar a qualidade de vida desses pacientes. A remissão completa, apesar de ser o objetivo final do tratamento, raramente é alcançada. Os antimaláricos, como a cloroquina, representam uma das alternativas do tratamento medicamentoso para procurar mudar o curso da doença, mas existem outras opções de igual ou maior eficiência em seu controle, a critério da equipe médica.

Box 2 - Artrite reumatoide: prevalência e descrição.

de melanina ou na redução de sua destruição metabólica, promovendo o seu acúmulo no local³⁷.

Se for informada ao patologista a associação da hiperpigmentação bucal com a ingestão de medicamentos antimaláricos, pode-se providenciar a evidência histoquímica da melanina³⁷, assim como de

hemossiderina²⁵, visto que ambos pigmentos podem estar presentes^{9,13,38}. O diagnóstico final nos laudos microscópicos e nos prontuários dos pacientes deve ser Hiperpigmentação Induzida por Medicamentos Antimaláricos, que corresponde a um quadro de melnose e hemossiderose focais associadas simultâneas.



Figura 2 - Máculas escuras com diagnóstico de Hiperpigmentação Induzida por Medicamentos Antimaláricos, decorrentes do acúmulo focal de pigmentos de melanina e hemossiderina. O local mais frequentemente afetado é a mucosa do palato duro, nunca envolvendo o palato mole. A paciente fazia uso de cloroquina há 13 anos, um medicamento antimalárico também utilizado para o controle da artrite reumatoide, como nesse caso.



Figura 3 - Máculas escuras por Hiperpigmentação Induzida por Medicamentos Antimaláricos na mucosa do soalho bucal, um local incomum desse tipo de manifestação (mesma paciente da figura 1), em geral induzida por melanose e hemossiderose focais simultâneas.

Um exemplo clínico de hiperpigmentação induzida por medicamento antimalárico: a cloroquina

Uma paciente de pele clara, com 37 anos de idade, procurou o cirurgião-dentista para tratamento dentário de rotina. No exame clínico bucal, notaram-se manchas escuras, difusas em seus limites, localizadas bilateralmente no palato duro (Fig. 2) e no soalho bucal (Fig. 3). Essas manchas escuras foram diagnosticadas como resultado de hiperpigmentação de origem a ser definida.

Na anamnese, a paciente não soube informar quando as máculas apareceram, e quem chamou sua atenção para a existência delas foi a profissional que a atendeu inicialmente. Questionada sobre a sua história médica, procurou-se identificar ocorrência de malária e outras doenças sistêmicas. Ela negou ter contraído a malária em qualquer fase da vida, mas informou que há 13 anos fazia uso de medicamento para artrite reumatoide (ver Box 2) com base na cloroquina, 300mg, uma vez ao dia.

Na ausência de qualquer outro quadro sistêmico, o diagnóstico das máculas escuras na mucosa bucal foi Hiperpigmentação Induzida por Medicamento Antimalárico, que também pode ser utilizado para controle de outras doenças, especialmente autoimunes, como a Artrite Reumatoide.

A interação com o médico responsável pelo tratamento da paciente levou à troca da cloroquina pela leflunomida, em função do efeito colateral representado pelas máculas hiperpigmentadas.

O prognóstico da hiperpigmentação induzida é muito bom, mas as máculas podem, no máximo, reduzir a sua intensidade, porém persistirão ao longo da vida, sem outras consequências.

REFERÊNCIAS

1. Adour KK. Oral manifestations of systemic diseases. *Med Clin North Am*. 1966;50:361-9.
2. Ashri N, Gazi M. More unusual pigmentations of the gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990;70(4):445-9.
3. Axell T, Hedin CA. Epidemiologic study of excessive oral melanin pigmentation with special reference to the influence of tobacco habits. *Scand J Dent Res*. 1982;90(6):434-42.
4. Bang G. Acanthosis nigricans maligna. Paraneoplasia with oral manifestations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1970;29:370-5.
5. Barrett AW, Porter SR, Scully C, Eveson JW, Griffiths MJ. Oral melanotic macules that develop after radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994;77(4):431-4.
6. Bowerman JE. Polystotic fibrous dysplasia with oral melanotic pigmentation. *Br J Oral Surg*. 1969;6(3):188-91.
7. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia prático de tratamento da malária no Brasil/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília (BR): Ministério da Saúde; 2010.
8. Bruggenkate CM, Lopes Cardozo E, Maaskant P, van der Waal I. Lead poisoning with pigmentation of the oral mucosa. Review of the literature and report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1975;39(5):747-53.
9. Brynolf I. Pigmentation of the hard and soft palate in a patient with rheumatoid arthritis treated with an antimalarial (triquin). *Sven Tandlak Tidkr*. 1970;63(9):585-91.
10. Campbell CG. Pigmentation of the nailbeds, palate and skin occurring during malarial suppressive therapy with camoquin. *Med J Aust*. 1960;47(1):956-9.
11. Dummett CO. Systemic significance of oral pigmentation and discoloration. *Postgrad Med*. 1971;49(1):78-82.
12. Ficarra G, Shillito EJ, Adler-Storhiz K, Gaglioti D, Di Pietro M, Riccardi R, et al. Oral melanotic macules in patients infected with human immunodeficiency virus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990;70:748-55.
13. Giansanti JS, Tillery DE, Olansky S. Oral pigmentation resulting from antimalarial therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1971;31:66-9.
14. Granstein RD, Sober AJ. Drug- and heavy metal-induced hyperpigmentation. *J Am Acad Dermatol*. 1981;5(1):1-18.
15. Gray RL. Pigmented lesions of the oral cavity. *J Oral Surg*. 1978;36:950-5.
16. Isaacson D, Elgart M, Turner ML. Anti-malarials in dermatology. *Int J Dermatol*. 1982;21(7):379-95.
17. Kleinegger CL, Hammond HL, Finkelstein MW. Oral mucosal hyperpigmentation secondary to antimalarial drug therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000;90(2):189-94.
18. Koranda FC. Antimalarials. *J Am Acad Dermatol*. 1981;4:650-5.
19. Lamey PJ, Carmichael F, Scully C. Oral pigmentation, Addison's disease and the results of screening for adrenocortical insufficiency. *Br Dent J*. 1985;158(8):297-8.
20. Langford A, Pohle HD, Gelderblom H, Zhang X, Reichart PA. Oral hyperpigmentation in HIV-infected patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989;67:301-7.
21. Leigh IM, Kennedy CT, Ramsey JD, Henderson WJ. Mepacrine pigmentation in systemic lupus erythematosus. New data from an ultrastructural, biochemical and analytical electron microscopic investigation. *Br J Dermatol*. 1979;101(2):147-53.
22. Lerman MA, Karimbux N, Guze KA, Woo SB. Pigmentation of the hard palate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;107:8-12.
23. Lerner EA, Sober AJ. Chemical and pharmacologic agents that cause hyperpigmentation or hypopigmentation of the skin. *Dermatol Clin*. 1988;6:327-37.
24. Levantine A, Almeyda J. Drug induced changes in pigmentation. *Br J Dermatol*. 1973;89:105-12.
25. Lippard WW, Kauer TLJ. Pigmentation of the palate and subungual tissues associated with suppressive quinine hydrochloride therapy. *Am J Trop Med*. 1945;25:469-71.
26. Martin TJM, Sharp I. Oral mucosal pigmentation secondary to treatment with mepacrine, with sparing of the denture bearing area. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2004;42:351-3.
27. Melikoglu MA, Melikoglu M, Gurbuz U, Budak BS, Kacar C. Hydroxychloroquine-induced hyperpigmentation: a case report. *J Clin Pharm Ther*. 2008;33:699-701.
28. Merchant HW. Oral pigmentation associated with bronchogenic carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1973;36(5):657-77.
29. Mostofi RS, Hayden NP, Soltani K. Oral malignant acanthosis nigricans. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1983;56:372-4.
30. Noonan V, Kabani S. Medication-induced hyperpigmentation of the oral mucosa. *J Mass Dent Soc*. 2010;58(4):40.
31. Olansky AJ. Antimalarials and ophthalmologic safety. *J Am Acad Dermatol*. 1982;6:19-23.
32. Porter SR, Glover S, Scully C. Oral hyperpigmentation and adrenocortical hypofunction in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990;70:59-60.
33. Prathnadi P, Rerkasem R. Peutz Jeghers syndrome. Multiple intestinal polyposis with melanotic pigmentation. *Am J Proctol*. 1972;23:228-34.
34. Ramirez V, Gonzalez A, de la Rosa E, Gonzalez M, Rivera I, Hernandez C, et al. Oral lesions in Mexican HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med*. 1990;19:482-5.
35. Sams WM Jr, Epstein JH. The affinity of melanin for chloroquine. *J Invest Dermatol*. 1965;45:482-7.
36. Tuffanelli D, Abrahams RK, Dubois EI. Pigmentation from anti-malarial therapy, its possible relationship to ocular lesions. *Arch Dermatol*. 1963;88:419-26.
37. Watson IB, MacDonald DG. Amodioquine induced oral pigmentation: a light and electron microscopic study. *J Oral Pathol*. 1974;3:16-21.
38. Zachariae H. Pigmentation of skin and oral mucosa after prolonged treatment with chloroquine. *Acta Derm Venereol*. 1963;43:149-53.

Enviado em: março de 2011
Revisado e aceito: abril de 2011



Endereço para correspondência

Alberto Consolaro
E-mail: consolaro@uol.com.br

Copyright of Revista Dental Press de Estética is the property of Dental Press International and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.