



Reações medicamentosas na cavidade oral: aspectos relevantes na Estomatologia

Drug-induced oral reactions: relevant aspects to Stomatology

Simone Macedo do Amaral

Aluna de Especialização em Estomatologia da Unesa

Ágida Maria Menezes Aguiar Miranda

Fábio Ramôa Pires

Professores do Curso de Especialização em Estomatologia da Unesa

Resumo

Muitos medicamentos têm o potencial de induzir alterações e sequelas na cavidade oral, e no sistema muscular e esquelético. Por essa razão, torna-se crucial que todo profissional de saúde tenha conhecimento dos possíveis efeitos indesejáveis causados por drogas utilizadas com ou sem prescrição médica, possibilitando o correto diagnóstico e a conduta clínica adequada. O presente trabalho tem como objetivo revisar e listar medicamentos e suas reações adversas com enfoque na cavidade oral.

Palavras-chave: medicamentos; efeitos adversos; efeitos colaterais; sequelas; cavidade oral; boca; dentes; ossos maxilares; toxicidade.

Abstract

Several drugs have the potential of inducing alterations and sequelae on the oral soft and hard tissues. All health professionals should be aware of these drug-induced oral side effects of the most frequently prescribed drugs in order to establish proper diagnosis and treatment. The objective of this study is to review and list the most commonly prescribed drugs and their side effects with emphasis on the oral tissues.

Keywords: drugs; side effects; sequelae; oral cavity; mouth; tooth; maxillary bones; toxicity.

Introdução

A prática da Odontologia complica-se cada vez mais pelo grande número de medicamentos que produzem as mais diversas reações fisiológicas, sendo cada vez mais comum encontrarmos pacientes em atendimento odontológico de rotina fazendo uso de drogas que, além de alterações sistêmicas e locais, podem manifestar efeitos colaterais na cavidade oral. Estes efeitos adversos podem simular outras doenças orais e a associação causal entre um fármaco e seu efeito adverso pode ser observada mesmo após diversos meses do seu uso. Adicionalmente, em algumas situações pode ser difícil estabelecer a associação da manifestação com o fármaco administrado, em função da diversidade de medicamentos usados por alguns pacientes. Somente com uma anamnese adequada será possível ao profissional fazer o diagnóstico correto e decidir a conduta clínica mais adequada para minimizar ou não agravar tais efeitos colaterais.

O objetivo deste estudo foi listar os medicamentos com potencial de efeitos colaterais na cavidade oral através de uma revisão da literatura.

Material e Método

Realizamos a revisão dos grupos farmacológicos causadores de lesões específicas na cavidade oral, citados nos compêndios de Estomatologia, Patologia Oral e Medicina Oral e em periódicos oriundos de artigos científicos, e os correlacionamos com suas respectivas instruções de uso e composição, segundo os guias de medicamentos (2, 5, 6, 15, 17). A confecção das tabelas que se encontram após a descrição dos efeitos colaterais teve como objetivo facilitar a consulta do profissional que busca o diagnóstico diferencial de lesões primárias com os efeitos colaterais de substâncias que as simulam. As recomendações de uso dos medicamentos foram analisadas buscando efeitos colaterais específicos e, após cuidadosa análise, as substâncias foram então incluídas em uma tabela e adicionadas ao final de cada subitem. Encontramos algumas diferenças na nomenclatura dos efeitos colaterais e procuramos padronizar a sua terminologia, segundo os compêndios mais tradicionais de Patologia Oral e Estomatologia (3, 4, 6, 13, 20, 23). Não descreveremos em detalhes as complicações orais infecciosas e não-infecciosas causadas por drogas utilizadas no tratamento antineo-

plástico, pois em virtude de sua complexidade e importância, devem ser tratadas isoladamente. Entretanto, achamos necessário incluir nas tabelas ao final de cada alteração alguns desses medicamentos.

Revisão da Literatura

A despeito da maioria das reações medicamentosas acometer a pele, as mucosas em geral, incluindo a mucosa oral, são também frequentemente afetadas. A patogênese das reações medicamentosas pode estar relacionada a mecanismos imunológicos e não imunológicos. A maioria destes efeitos adversos é mediada pelo sistema imunológico e por alergias medicamentosas, segundo três mecanismos: reação da droga com anticorpos do tipo IgE associados a mastócitos; reação de citotoxicidade mediada por anticorpos quando as drogas já estão acopladas à superfície das células e circulação de um antígeno por longo período, permitindo a sensibilização do sistema imune e a produção de novos anticorpos. Já as reações que não envolvem o sistema imunológico não são anticorpo-dependentes, podendo afetar os mastócitos diretamente causando a liberação de mediadores químicos ou como resultado de overdose ou toxicidade a droga (1). Um efeito imprevisível particular de um agente químico ou medicamento é a idiosincrasia. Trata-se de condição na qual um produto químico induz a lesão de modo imprevisível, sem depender da dose e sem estar relacionado a mecanismos de sensibilização do sistema imunitário. É possível que as idiosincrasias dependam de efeitos metabólicos (enzimáticos) não detectados que possibilitam a ação tó-

xica do produto. As manifestações clínicas das reações medicamentosas dependem do tipo da droga, da dose e de particularidades de cada indivíduo (1). A associação pode ser aguda e óbvia ou o início das alterações ou queixas por parte do paciente pode ocorrer tardiamente (13).

Alterações no Fluxo Salivar e nas Glândulas Salivares

Xerostomia se caracteriza pela manifestação clínica da disfunção das glândulas salivares. O paciente pode se queixar de sensação de secura na boca algumas vezes no decorrer do dia, sendo que a mucosa apresenta-se normal (16, 23). Em outros casos, há ausência quase completa de saliva e, se a deficiência de saliva for acentuada, a mucosa pode apresentar-se seca, atrófica, eritematosa, inflamada ou pálida e translúcida. Nesta situação, o paciente pode referir grande desconforto (1, 13, 16). As características clínicas mais comuns da xerostomia são: sensibilidade, ardência, queimação e dor na mucosa da língua. A saliva torna-se mais viscosa e frequentemente há formação de saburra (placa esbranquiçada) no dorso lingual, com desenvolvimento de halitose. Em outros casos, a língua pode mostrar atrofia das papilas filiformes, inflamação, fissuração, rachaduras e até desnudação (16, 19). Entre as drogas que diminuem a produção de saliva estão os analgésicos, anticonvulsivantes, anticolinérgicos, antieméticos, anti-hipertensivos, anti-histamínicos, descongestionantes, diuréticos e psicotrópicos (13, 15, 16) (Tabela I). De forma contrária, outras drogas podem apresentar como

efeito adverso à estimulação do fluxo salivar, produzindo o quadro clínico de sialorreia (Tabela II).

Algumas drogas podem levar a hipertrofia compensatória das glândulas salivares como efeito colateral, incluindo anti-hipertensivos, psicotrópicos, simpaticomiméticos, clorexedina, clozapina, fenilbutazona, isoproterenol, etambutol, fenotiazida, sulfisoxazol, compostos iodados e alguns metais pesados (13, 15). Este quadro clínico caracteriza-se por aumento bilateral usualmente das parótidas, sendo geralmente assintomático.

Alterações no Paladar

Várias drogas podem induzir anormalidades no paladar devido a processos ainda não totalmente compreendidos (Tabela III). As alterações podem incluir a diminuição da sensibilidade gustativa (hipogeusia), perda dessa habilidade (ageusia) ou a distorção da correta percepção da substância como, por exemplo, salgado por doce (disgeusia) (1). As alterações gustativas causadas por medicamentos são as causas mais comuns das alterações no paladar e são normalmente temporárias (5, 15, 21).

Angioedema

Esta condição é uma reação de hipersensibilidade mediada ou não por IgE, que causa tumefação edematosa difusa dos tecidos moles. Envolve os tecidos subcutâneo e submucoso, podendo acometer os tratos respiratório e gastrointestinal. A causa mais comum, vinculada a IgE, é a degranulação dos mastócitos, levando à liberação de histamina e às alterações clínicas subsequentes a vasodilatação (13). Os angioedemas não mediados por IgE estão mais associados ao

uso de drogas inibidoras da enzima conversora de angiotensina (ECA) (1, 13, 15), utilizadas no tratamento da hipertensão e da insuficiência coronariana. Outras substâncias incluem: ácido acetilsalicílico, beclometasona, brometo de ipratrópio, broncodilatadores, captopril, clindamicina, droperidol, enalapril, lisinopril, losartana, mianserina, nortriptilina, penicilina e procainamida. O angioedema peri-oral e peri-orbitário é típico do angioedema alérgico e o envolvimento oral pode acometer lábios, língua, úvula, assoalho de boca e bochecha (5).

Aumento Gingival Induzido por Drogas

O aumento gengival induzido por drogas é uma alteração caracterizada pelo aumento do volume gengival causada pela utilização de medicamentos que interferem com o metabolismo dos fibroblastos e do colágeno. Nos estágios iniciais, o aumento gengival é caracterizado por crescimento indolor da papila interdental, que usualmente surge nos primeiros 6 meses de tratamento, e que pode chegar a encobrir completamente a coroa dentária, tendo evolução mais rápida em regiões de higiene oral inadequada (8, 9). A frequência de desenvolvimento do aumento gengival medicamentoso é extremamente variável, podendo oscilar entre 13 e 82% dos usuários no caso da ciclosporina, e usualmente é necessário um período mínimo de 3 meses de uso para o início do aparecimento das manifestações clínicas (7, 8, 9, 13, 22). Embora várias drogas possam apresentar o aumento gengival como efeito colateral, os medicamentos mais associados com o processo in-

cluem ácido tranexâmico, anlodipina, anticoncepcionais, cetonazol, ciclosporina, cotrimoxazol, diltiazem, divalproato de Sódio, eritromicina, etosuximida, felodipina, fenitoína, fenobarbital, hidantoína, lamotrigina, Lítio, nicardipina, nifedipina, nifedipina, pirimidona, sertralina, topiramato, verapamil, vigabatrina. Diversos mecanismos patogênicos têm sido sugeridos para a condição incluindo a inibição de colagenases e a alteração na relação biofilme dentário-tecidos periodontais (1, 8, 9, 15, 22, 23). Nem todos os indivíduos usuários destas drogas desenvolverão o quadro e alguns fatores parecem importantes em seu desenvolvimento, tais como: higiene bucal insatisfatória, tempo de uso da droga, susceptibilidade individual, predisposição genética, capacidade de metabolização das drogas e fatores hormonais (7).

Candidose

A cavidade oral constitui um ambiente favorável para a colonização e proliferação de microrganismos, os quais, em condições normais, mantêm-se em equilíbrio devido à atividade competitiva por nutrientes e pela ação de fatores físico-químicos próprios do meio bucal. Candidose é uma das infecções que pode manifestar-se na cavidade oral quando este equilíbrio microbiano natural é rompido. As drogas capazes de predispor o surgimento de candidose na cavidade oral normalmente o fazem por uma das seguintes vias: comprometimento do sistema imunológico (agentes antineoplásicos, imunossupressores e leucopenia induzida por medicamentos), antibioticoterapia de amplo espectro por longo período,

redução do fluxo salivar (ver item xerostomia), corticoterapia (beclometasona, triacinaolona, por exemplo, para tratamento de bronquite e asma), alterações do sistema gastrointestinal (gastrites tratadas com omeprazol) e alterações hormonais (contraceptivos orais) (21, 23).

Discinesia Tardia

Além das síndromes extrapiramidais agudas, os antipsicóticos podem causar a Discinesia Tardia, uma síndrome extrapiramidal de início tardio, caracterizada por movimentos hipercinéticos involuntários, anormais, repetitivos e involuntários típicos, localizados, principalmente, na região orofacial, os quais incluem mascar, movimento de protrusão de língua, movimentos vermiculares de língua, movimentos de beijo, piscar repetido e rápido, e movimentos de abrir e fechar os lábios. Extremidades inferiores e superiores também são afetadas, além do sistema respiratório. Esta alteração acomete pelo menos 20% dos indivíduos em uso de neurolépticos, aparecendo após o uso crônico usualmente após dois anos, com taxas de incidência de 3 a 5% ao ano, podendo chegar a 30% entre os idosos expostos ao uso crônico (12). A dor não é comum, mas pode surgir como efeito secundário do trauma crônico devido à movimentação anormal (1). As drogas mais associadas incluem: ácido lisérgico, agonistas dopaminérgicos, amilsulpirina, anfetaminas, benzamidas, bromocriptina, carbamazepina, cocaína, difenil butiropiperidina, fluoxetina, haloperidol, levodopa, metoclopramida, olanzapina, penfluriol, pimozina, pipotiazina, risperidona, sulpirina, teofilina, ziprazidona.

Discrasias Sanguíneas

Diversos medicamentos podem induzir discrasias sanguíneas, como sequelas indesejáveis e estas, indiretamente, podem manifestar-se na cavidade oral (Tabela IV) (3, 4, 5, 13, 23). Essas discrasias são responsáveis por cerca da metade das mortes relacionadas ao uso de drogas. Muitas drogas podem afetar a produção de neutrófilos na medula óssea ou das plaquetas ou ainda do mecanismo da coagulação, e as alterações resultantes podem promover o surgimento de ulcerações ou sangramento oral (13). Outras alterações sanguíneas associadas ao uso de medicamentos podem incluir anemia aplásica, anemia hipoplásica, trombocitopenia, granulocitopenia, leucopenia, pancitopenia, hepatite aguda (com alteração na coagulação) (4, 23).

Eritema Multiforme

O eritema multiforme é uma reação imunológica mucocutânea geralmente observada após infecções virais, em especial pelo vírus herpes simples (18). Situações associadas a medicamentos também têm sido reportadas, respondendo por 4 a 80% dos casos (1). As drogas associadas são capazes de produzir modificações nos antígenos da superfície das células ou a produção de anticorpos de reação cruzada, que poderiam resultar em destruição tecidual (15, 16, 18, 23) (Tabela V). Os pacientes mais comumente afetados são adultos jovens do sexo masculino (1). Após a administração das drogas surgem, geralmente, sinais prodômicos como febre, mal-estar, mialgia, atralgia e eventualmente vômitos (13). O aspecto das lesões orais é heterogêneo (23) e estas podem acometer quase to-

das as áreas da cavidade oral, sendo usualmente bastante dolorosas. A gravidade das lesões varia e algumas áreas podem apresentar apenas ligeiro eritema na mucosa, em contraste com grandes lesões vesículo-bolhosas hemorrágicas que podem estender-se à junção mucocutânea e envolver os lábios, nos quais comumente há a formação de crostas (18). Na pele, há habitualmente o envolvimento da região palmo-plantar. O início do quadro costuma ser súbito, porém depois de estabelecidas as lesões, a doença pode tornar-se crônica, com períodos de remissão e exacerbação (23).

Eritema Pigmentar Fixo

Algumas drogas utilizadas sistemicamente têm a capacidade de produzir erupções pigmentadas eritematosas localizadas na mucosa oral, em um quadro conhecido como eritema pigmentar fixo. Essas erupções fixas por drogas se manifestam clinicamente como alterações inflamatórias da mucosa ou da pele que recorrem no mesmo lugar após nova administração do alérgeno (15). Essas manifestações ocorrem com as doses usuais da medicação, enquanto a estomatite por contato ocorre devido a uma hipersensibilidade (1). As principais drogas associadas incluem ácido acetil salicílico, ampicilina, analgin, aurotiomolato de sódio, barbitúricos, clorexidina, clorpromazina, codeína, cotrimoxazol, dapsona, fenacetina, fenazona, fenolftaleína, indometacina, lidocaína, meprobamato, mercúrio, ouro, paracetamol, penicilamina, pirazonas, salicilatos, sulfonamidas e tetraciclina.

Erupções Liquenoides

Várias substâncias podem provocar reações teciduais na mucosa oral indistinguíveis às do líquen plano oral (7, 13, 15), sendo

denominadas erupções liquenoides (Tabela VI). Embora semelhantes, diferentemente do que ocorre no líquen plano verdadeiro, as erupções liquenoides desaparecem após a retirada do suposto agente causador (1, 7, 13). Por sua semelhança clínica, todos os pacientes portadores de líquen plano devem ser questionados sobre a utilização de medicamentos, especialmente porque várias drogas associadas às erupções liquenoides são utilizadas para controle e tratamento de condições crônicas em pacientes adultos, mesmo grupo etário acometido pelo líquen plano.

Estomatite de Contato (Estomatite Venenata) e Outras Estomatites

Estomatites de contato são reações nas quais a lesão da mucosa ocorre em uma região após o contato repetido com o agente causal. Esta forma de alergia parece resultar de uma combinação do contato constante com proteínas das células epiteliais, alterando assim os antígenos e, por sua vez, induzindo a formação de anticorpos, usualmente não circulantes, mas que produzem a reação antígeno-anticorpo usual (19). Podem ser agudas ou crônicas. Nas reações agudas a ardência é o sintoma mais frequente e a mucosa acometida apresenta uma área eritematosa suave ou brilhante, com ou sem edema. Podem surgir ulcerações superficiais, prurido, formigamento e edema (13). Em geral, a reação ao verdadeiro contactante não aparece imediatamente como acontece com as substâncias simplesmente irritantes, como os ácidos inorgânicos ou outros escaróticos. Nos casos crônicos a mucosa afetada

está em contato com o agente causal podendo estar eritematosa, esbranquiçada ou hipercheratótica. Diversos produtos de uso diário, incluindo cremes dentais e compostos aromatizados com canela, podem causar eritema difuso com descamação do epitélio oral (1, 13). Outras substâncias podem incluir anestésicos tópicos, antibióticos, antissépticos, cosméticos, esteróides tópicos, formalina e iodetos.

Outros medicamentos podem produzir outros quadros clínicos conhecidos como estomatites, nos quais há o surgimento de áreas eritematosas, erosivas e por vezes ulceradas, comumente múltiplas na cavidade oral, embora não exista consenso na literatura se essas reações são verdadeiramente reações de contato (21). Estes incluem: amitriptilina, amoxicilina, bleomicina, carbamazepina, cetorolaco, cefalosporina, clorambucil, diclofenaco, diflunisal, doxorubicina, enalapril, eritromicina, lincomicina, lovastatina, metotrexato, nabumetona, naproxeno, nicotina, norfloxacin, nortriptilina, penicilina, piroxicam, secnidazol, telitromicina, tetraciclina, triazolam, trimetropim.

Gengivite Plasmocitária

Este quadro caracteriza-se por uma alteração inflamatória gengival em decorrência de uma reação de hipersensibilidade aos componentes de diversas substâncias, incluindo gomas de mascar, dentifrícios com ervas, balas de hortelã, pimentas e medicamentos. A queixa principal é de dor na cavidade oral com início rápido e, ao exame clínico, observa-se um aumento de volume difuso, eritematoso, brilhante e com perda do pontilhado normal em toda a gengiva marginal

e inserida. Pode haver extensão para o palato e áreas edêntulas tendem a apresentar alterações menos intensas (13).

Glossite

Este é um termo inespecífico e heterogêneo que representa um quadro inflamatório da língua, caracterizado por discreto edema e dor, desconforto e ardência de intensidade variáveis. Casos mais graves, associados a infecções e eventos traumáticos podem ocasionalmente vir acompanhados de salivação, febre e linfadenomegalia regional (1, 21). Algumas substâncias têm sido associadas ao desenvolvimento de glossites, entretanto é essencial descartar outras possibilidades diagnósticas, envolvendo especialmente distúrbios sistêmicos (anemias e hipovitaminoses) e infecções locais (candidoses) (Tabela VII).

Língua Pilosa

As papilas filiformes linguais podem tornar-se alongadas com relativa frequência, na condição conhecida como língua pilosa, a qual pode tornar-se secundariamente pigmentada nas cores negra, branca, amarela, castanha ou esverdeada, em virtude da deposição de corantes ou de microorganismos cromogênicos (21, 23). Esta condição pode ocorrer subsequentemente ao uso de drogas como amitriptilina, amoxicilina, benzitropina, cefalosporina, claritromicina, clomipramina, clonazepam, cloranfenicol, desipramina, esteróides, estreptomicina, fluoxetina, griseofulvina, imipramina, lansoprazol, maprotilina, metildopa, nortriptilina, penicilina, perborato de sódio, peróxido de sódio, sulfonamidas, tetraciclina,

tiotixeno, tramilcipromina (7,13). O tabagismo e a higiene oral deficiente podem agravar a condição (1).

Lúpus Eritematoso Induzido por Drogas

Fatores ambientais e genéticos têm sido identificados como agentes etiológicos do lúpus eritematoso. Dentre os primeiros, certos agentes químicos, tinturas capilares, drogas, alimentos e infecções tem sido mencionados (15, 23). Parece que um aumento do número de células produtoras de anticorpos resulta na geração de anticorpos que reagem contra antígenos próprios e a perda da tolerância imunológica parece ser fator chave no desenvolvimento da doença. Algumas drogas, como hidralazina, procainamida e a D-penicilamina induzem a uma reação sistêmica positiva para anticorpos antinucleares (ANA) (16) e, com menos frequência, a uma síndrome semelhante ao lúpus eritematoso. Neste último caso, embora haja comprometimento de múltiplos órgãos, é rara a presença de doença renal e do sistema nervoso central (23), comuns no lúpus eritematoso convencional. Além disso, em geral, o lúpus eritematoso induzido por drogas sofre remissão após interrupção do suposto agente associado (23). Outras drogas possivelmente associadas incluem: anticonvulsivantes, beta bloqueadores, carbamazepina, clorpromazina, estreptomicina, etossuximida, griseofulvina, hidantoína, hidralazina, isoniazida, lisinopril, lítio, metildopa, nifedipina, ouro, penicilamina, piritinol, primidona, procaína, procainamida, quinidina, quina, reserpina, sulfonamidas, tiouracila e trimetadiona.

Mioesferulose

É uma reação de corpo estranho, única resultante do uso tópico de antibiótico com base de petrolato (vaselina) colocado em um sítio cirúrgico (alvéolo), na tentativa de evitar osteíte alveolar (13). Microscopicamente, este tratamento resulta na formação de espaços claros na área de cicatrização e na presença de eritrócitos alterados que adquirem o aspecto de esférulas isoladas ou em grupo, confundidas com microorganismos grandes (19). Pode ocorrer em qualquer região no interior do tecido mole ou osso aonde o antibiótico tenha sido colocado. Essa reação pode ocorrer também após procedimento cirúrgico em que se tenha usado gaze com petrolato, tetraciclina em pó ou curativos de polímeros. As características usualmente envolvem tumefação na área envolvida e radio-transparência circunscrita em sítio de extração prévia, podendo estar associada à drenagem purulenta

Osteíte Alveolar

O uso de anticoncepcionais (por exemplo, estradiol) tem sido associado ao aumento significativo do risco de osteíte alveolar, após procedimentos cirúrgicos orais (por exemplo, a remoção de terceiros molares inclusos), e a probabilidade aumenta se existirem doses de estrogênio no anticoncepcional (1).

Osteonecrose

O infarto dos ossos e da medula óssea é relativamente comum e pode ocorrer na cavidade medular das metáfises ou diáfises e na região subcondral das epífises. Os mecanismos que levam ao desenvolvimento de isquemia local incluem: interrupção vascular (fratura), trombose e embolia, lesão e compressão vascular (vasculite, radioterapia), hipertensão venosa e utilização de esteroides. Dentro

dos mecanismos mencionados, a necrose induzida por esteroides é a mais comum (4), especialmente em virtude do fato de que a dexametasona e a prednisona, à semelhança de outras drogas como a talidomida, a vincristina, a ciclofosfamida e o metotrexato possuem efeitos antiangiogênicos por inibição do fator de crescimento vascular endotelial (14).

Mais recentemente (desde 2002), a associação entre o uso dos bisfosfonatos e uma forma peculiar de osteonecrose dos maxilares também tem sido relatada. Esses medicamentos são potentes inibidores da reabsorção óssea sendo usualmente são administrados a pacientes portadores de osteoporose e disseminação óssea de neoplasias malignas (10, 14). Esses pacientes apresentam risco maior para o desenvolvimento de áreas de necrose e exposição óssea, com dor e ulceração da mucosa oral, eventualmente associados à infecção secundária e, conseqüentemente, drenagem purulenta. Dentro do grupo dos bisfosfonatos, três drogas apresentam risco maior: o alendronato de sódio, o pamidronato e o ácido zolendrônico.

Pigmentação Oral e Dentária

A pigmentação dos tecidos moles da cavidade oral pode ser tanto de natureza fisiológica como patológica, de origem exógena ou endógena. A história da alteração da pigmentação, assim como a investigação quanto ao histórico familiar, uso de medicamentos, duração, grau de coloração e distribuição das lesões são importantes para o diagnóstico diferencial (11, 13, 23). A administração sistêmica, ou eventualmente tópica, por períodos prolongados de determinadas drogas pode produzir áreas difusas multifocais de pigmentação oral (7, 13, 15, 23).

Mercúrio e bismuto quando

ingeridos ou inalados podem causar uma pigmentação linear ao longo da margem gengival (13). Antimaláricos, como a cloroquina, a pirimetamina, a quinina, a quinacrina e a quinidina, também utilizados para o tratamento do lúpus eritematoso e da artrite reumatoide, podem promover o aparecimento de lesões maculares pigmentadas com bordas bem delineadas na mucosa oral (8, 23). Pigmentações periorais e intraorais podem ser observadas após a utilização de contraceptivos orais (7, 13, 16, 23), e pacientes portadores do vírus HIV fazendo uso de azidotimidina ou zidovudina podem apresentar lesões maculares circunscritas ou difusas na mucosa oral (7, 13). O uso permanente de ouro pode também produzir uma ligeira pigmentação violácea da gengiva e antibióticos da classe das tetraciclinas, principalmente a minociclina, tem como efeito adverso o surgimento de lesões pigmentadas na pele e na mucosa oral (1, 23). Outras drogas associadas à pigmentação oral incluem alcatrão, amiodarona, amodiaquina, arsênico, bismuto, bleomicina, busulfan, caroteno, cetoconazol, chumbo, ciclofosfamida, clofazimina, clorexedina, clorpromazina, cobre, doxorubicina, enxofre, estrogênio, fenitoína, fenilbutazona, fenoftaleína, fenotiazinas, ferro, fluorouracil, heroína, hidroxicloroquina, isotretinoína, manganês, mepacrina, metildopa, metotrexato, nicotina, nitrato de prata, talidomida, tálio, vanádio e zinco.

Além da pigmentação de partes moles, medicamentos podem também causar pigmentação dentária (7, 13, 21). A tetraciclina e suas homólogas têm afinidade seletiva para deposição nos os-

tos e nos dentes, possivelmente pela formação de um complexo com íons cálcio na superfície dos microcristais de hidroxiapatita (19). A porção do dente pigmentada é determinada pela fase de desenvolvimento dentário na época da administração. Os dentes afetados apresentam uma pigmentação castanho-acinzentada que é mais acentuada na época da erupção dos dentes (19). A clorexidina, um agente antibacteriano que reduz a formação de placa dentária, pode causar manchamento nos dentes, mas esta pigmentação é considerada externa a superfície do esmalte (7). Outras drogas são também capazes de produzir pigmentação dentária, tais como: albuterol, bismuto, cádmio, ciprofloxacino, clorpromazina, clortetraciclina, cobre, ferro, flúor, fluoreto estanhoso, isoproterenol, manganês, mercúrio, minociclina, nitrato de prata, nitrofurantoína, ouro, oxitetraciclina, e tetraciclina.

Queilite

As queilites são inflamações dos lábios, em especial nas regiões de vermelhão e pele labial, as quais podem apresentar superfície eritematosa, ressecada, descamativa e fissurada. Estes quadros são usualmente dolorosos e quase sempre estão associados à infecção por *Candida* e a xerostomia, possivelmente induzida por drogas (13). Drogas associadas a queilite incluem: atrovastatina, busulfan, cianocobalamina, clofazimina, clomipramina, estreptomina, indinavir, isotretinoína, metildopa, psoralens, ritonavir, sais de ouro, saquinavir, sinvastatina, sulfasalazina, tetraciclina e vitamina A.

Reações Vesículo-Bolhas

O exato mecanismo patoge-

nético das reações vesículo-bolhas a medicamentos ainda não foi esclarecido, mas diversas drogas, incluindo, por exemplo, esteroides inalatórios, têm sido associados a maior propensão no desenvolvimento de bolhas na mucosa oral (1). Outras substâncias têm também produzido reações vesículo-ulcerativas (ou estomatites inespecíficas) na cavidade oral, especialmente agentes antineoplásicos e quimioterápicos. Vale ressaltar que cerca de 40% dos pacientes que fazem uso dessas medicações desenvolvem algum tipo de complicação bucal. Essas drogas possuem elevado grau de citotoxicidade destruindo as células da mucosa como resultado da inibição mitótica, causando atrofia epitelial e propiciando o aparecimento de vesículas, bolhas e ulcerações. Esse quadro geralmente inicia 4 a 7 dias após o tratamento quimioterápico e geralmente caracteriza-se por eritema doloroso generalizado (7, 13). As principais drogas associadas a reações vesículo-bolhas na cavidade oral são: barbitúricos, benzodiazepínicos, bleomicina, brometos, digitais, diuréticos, espirolactona, fenilbutazona, fluorouracil, gentamicina, ibersartana, indometacina, iodetos, meprobamato, mercúrio, metildopa, penicilamina, piritinol, procaína, propranolol, sais de ouro, tiazida, e tolbutamina.

Outras reações podem lembrar clínica e microscopicamente as vesículas e bolhas características do pêfigo, sendo chamadas de pêfigo induzido por medicamentos ou reações medicamentosas semelhantes ao pêfigo. As drogas associadas a estas reações incluem: alfa-mercaptopropionil, ampicilina, captopril, cefalexina, etambutol, fenilbutazona, feno-

barbital, glibenclamida, glicina, heroína, ibuprofeno, isoniazida, ouro, penicilamina, piritinol, piroxicam, practolol, procaína, propranolol, rifampicina e tiopromina (13, 15, 20).

De forma semelhante, algumas substâncias são capazes de produzir reações medicamentosas que lembram clínica e microscopicamente o penfigoide e a doença por IgA linear, incluindo anti-inflamatórios não esteroidais, penicilaminas, penicilina, sulfonamidas e vancomicina (13, 15, 20).

Síndrome da Ardência Bucal

A síndrome da ardência bucal (estomatodinia, glossodinia) é uma condição complexa e multifatorial caracterizada pela sensação que queimação e desconforto na cavidade oral, percebida de forma mais marcante na língua, sem que sejam visualizadas alterações clínicas na cavidade oral. Alguns autores têm sugerido que alguns medicamentos podem predispor ao aparecimento da condição, muito embora outros sustentem que a redução do fluxo salivar induzida por medicamentos possa precipitar ou agravar os sintomas (1, 15, 21). Outros componentes etiológicos incluem fatores psicogênicos, desequilíbrios hormonais, deficiências de folato, ferro ou piridoxina, e reações de hipersensibilidade. Dentre os medicamentos associados podemos citar: ácido nicotínico, amitripilina, benzitropina, biperidina, buspirona, captopril, clonazepam, clorpropamida, cromolin, enalapril, ergotamina, estreptomina, griseofulvina, hidralazina, iodeto de potássio, isoniazida, levodopa, lisinopril, lítio, nitroglicerina, nitrofurantoína, penicilina, propranolol, ticarcilina, tolbutamina, triamtereno, triazolam e vitamina A.

Ulceração e Necrose

Medicamentos tanto de uso sistêmico como de utilização tópica podem provocar o aparecimento de lesões ulceradas na mucosa oral, principalmente quando utilizados de forma inadequada pelo paciente (Tabela VIII). Os materiais usados localmente incluem principalmente substâncias irritantes ou cáusticas, muitas das quais empregadas pelo dentista em vários procedimentos terapêuticos ou técnicos (19). Como exemplos podemos citar a aspirina utilizada localmente, o perborato de sódio (utilizado largamente como colutório e em dentifrícios) e o fenol e o ácido tricloroacético (utilizados como agentes cáusticos) (1, 19). Clinicamente, as queimaduras da boca apresentam-se como áreas de tecido necrótico esbranquiçado recoberto por uma base de tecido conjuntivo exposto, frequentemente acompanhadas de dor (19, 23).

Medicamentos de uso sistêmico, ainda que administrados corretamente, podem desencadear o surgimento de úlceras na cavidade oral, algumas das quais semelhantes a úlceras aftosas (1, 13, 15). Essa reação usualmente não tem

base na alergia ou na sensibilidade, usualmente ocorrendo em virtude de superdosagem e podendo ser parte de uma reação epidérmica generalizada ou achado específico da boca (7, 13, 19). Outras, entretanto, possuem fundo anafilático, sendo provocadas logo após a ingestão do medicamento, que ao entrar na circulação se liga aos complexos mastócito-IgE. Nesses casos, pode não ocorrer choque anafilático sistêmico, mas apenas alterações localizadas na cavidade oral (13). É importante ressaltar ainda que algumas alterações da medula óssea que produzem neutropenia, tais como anemia aplásica, leucemias e neutropenia cíclica podem causar úlceras na mucosa oral. Algumas substâncias são capazes de induzir leucopenia mediantemente e devem ser incluídas em seu diagnóstico diferencial (23).

Tabela I. Drogas associadas à xerostomia, inibição da função ou alteração da composição salivar

Acetaminofeno	Ciclosporina	Guaifenesina	Olanzapina
Albuterol	Ciprofloxacino	Guanfacina	Omeprazol
Alprazolam	Clemastina	Hidroclorotiazida	Ondansetron
Amitriptilina	Clomipramina	Ibuprofeno	Paroxetina
Anantadina	Clonazepam	Imipramina	Penicilina
Anfetaminas	Clonidina	Indapamida	Pentoxifilina
Anticolinérgicos	Clorfeniramina	Inibidores da serotonina	Piretamida
Antidepressivos tricíclicos	Clorotiazida	Inibidores de proteases	Piritinol
Antieméticos	Cocaína	Inibidores do óxido nítrico	Piroxicam
Anti-histamínicos	Cromolin	Ipratrópio	Pramipexol
Antineoplásicos	Descongestionantes	Isossorbida	Prednisona
Atropina	Diazepam	Isotretinoína	Proclorperazina
Anti-histamínicos	Diclofenaco	Levodopa	Prometazina
Astemizol	Didanosina	Lisinopril	Propranolol
Atenolol	Diltiazem	Lítio	Prazozina
Beclometasona	Disopiramida	Lorazepam	Reboxetina
Benzodiazepínicos	Diuréticos	Lovastatina	Reserpina
Beta-bloqueadores	Dozapram	Metildopa	Rilmendina
Budesonida	Duloxetina	Metoprolol	Rubídio
Bumetanida	Enalapril	Mianserina	Sertralina
Buspirona	Escitalopram	Milnaciprano	Sucralfato
Cádmio	Escopolamina	Mitarzapina	Temazepam
Captopril	Esteróides inalatórios	Moclobemida	Terazosin
Carbamazepina	Etodolac	Morfina	Terfenadina
Carbidopa	Famotidina	Nabumetona	Tiabendazol
Cefaclor	Fenilpropranolamina	Nadolol	Timolol
Cefadroxil	Fenitoína	Nefazona	Tramadol
Cefalexina	Fenotiazida	Nicotina	Tranilcipromina
Cefixime	Fexofenadina	Nifedipina	Triamterene
Cefuroxime	Fluoxetina	Nitroglicerina	Triancinolona
Cetoprofeno	Flurbiprofen	Nizatidina	Triazolam
Cetorolaco	Furosemida	Norfloxacino	Verapamil
Chumbo	Gemfibrozil	Nortriptilina	Ziprazidona
Ciclobenzaprina	Gentamicina	Ofloxacina	

Conclusão


É fundamental dentro da prática odontológica o conhecimento das alterações e efeitos colaterais orais dos diversos medicamentos utilizados por nossos pacientes e por nós prescritos. Devemos ter em mente que algumas alterações da cavidade oral podem não significar uma patologia primária, mas sim secundária ao uso de medicamentos. A observação correta da possibilidade de seqüela associada à terapia medicamentosa é essencial para o correto diagnóstico e manejo de cada uma das condições deste grupo. 

Tabela II. Drogas associadas ao aumento do fluxo salivar e sialorreia

Ácido mefenâmico	Divalproex	Lisinopril	Rivastigmina
Alprazolam	Edrofonium	Lítio	Succinilcolina
Amiodarona	Gentamicina	Lorazepam	Tacrina
Betanecol	Guanetidina	Mercúrio	Tobramicina
Buspirona	Imipenem/Cilastatina	Nindazol	Venlafaxina
Canamicina	Iodetos	Nortriptilina	Zaleplon
Cetoprofeno	Ketamina	Pentoxifilina	
Clozapina	Lamotrigina	Pilocarpina	
Diazoxida	Levodopa	Risperidona	

Acarbose	Carmustina	Dantroleno	Fluvoxamina
Acetaminofeno	Cefaclor	Deoxiciclina	Ganciclovir
Acetazolamida	Cefadroxil	Desipramina	Gemfibrozil
Aciclovir	Cefalexina	Dexfenfluramina	Gliburida
Ácido etacrínico	Cefalosporina	Diazepam	Glipizina
Albuterol	Cefixime	Diazoxida	Granisetron
Alendronato	Ceftirizina	Diciclomina	Griseofulvina
Alopurinol	Cefuroxime	Diclofenaco	Guanfacina
Alprazolam	Celecoxib	Dihidroergotamina	Hexetidina
Amilorida	Cetoprofeno	Diltiazem	Hidroxicloroquina
Amiodarona	Cetorolaco	Donepezila	Hidroclorotiazida
Amitriptilina	Ciclobenzaprina	Dorzolamida	Idoxuridina
Amoxicilina	Ciprofloxacino	Doxepina	Imipenem/Cilastatina
Ampicilina	Ciproheptadina	Doxorrubicina	Imipramina
Anfotericina	Cisplatina	Enalapril	Indometacina
Anlodipina	Citalopram	Ertapeném	Indinavir
Aspirina	Claritromicina	Espironolactona	Inibidores da ECA
Atropina	Clidinium	Estreptomina	Inibidores de Proteases
Atrovastatina	Clindamicina	Etambutol	Interferons
Auranofina	Clofazimina	Etidronato	Iodeto de potássio
Azatioprina	Clofibrile	Famotidina	Isotretinoína
Baclofeno	Clomipramina	Fenfloramina	Labetalol
Bauranofina	Clonazepam	Fenformina	Lamotrigina
Beclometasona	Clonidina	Fenilbutazona	Lansoprazol
Benzitropina	Clorexedina	Fenitoína	Lauril sulfato de sódio
Biguanida	Clorotiazida	Fenindiona	Leuprolia
Bleomicina	Clozapina	Fentanila	Levamiol
Bromocriptina	Cocaína	Fitonadiona	Levodopa
Buspirona	Codeína	Flecainida	Lincomicina
Busulfan	Colchicina	Fluconazol	Linezolda
Calcitonina	Colestiramina	Fluouracil	Lisinopril
Captopril	Cotrimoxazol	Fluoxetina	Lítio
Carbamazepina	Cromolin	Flurazepam	Loratadina
Carbimazol	Dacarbazina	Fluvastatina	Lorazepam

Tabela III. Drogas associadas ao desenvolvimento de ageusia, hipoguesia e disgeusia





Losartana	Olanzapina	Ranitidina	Tamoxifeno
Lovastatina	Omeprazol	Ribavirina	Terbinafina
Maprotilina	Pamidronato	Rifabutina	Terbutalina
Mesalamina	Penicilamina	Rifonavir	Tetraciclina
Metanfetamina	Penicilina	Riluzole	Timolol
Metformina	Pentamidina	Risperidona	Tolazamida
Metimazol	Pentazocina	Ritonavir	Tolbutamida
Metocarbamol	Pentoxifilina	Rivastigmina	Tolmetina
Metoprolol	Pergolida	Sais de ouro	Topiramato
Metotrexato	Perindopril	Secnidazol	Tramadol
Metronidazol	Pilocarpina	Selegilina	Triamtereno
Midazolam	Pirimetamina	Sertralina	Triancinolona
Minoxidil	Prednisona	Sinvastatina	Triazolam
Naratriptan	Procainamida	Sulfadoxina	Trimipramina
Nicotina	Propafenona	Sulfassalazina	Vancomicina
Nifedipina	Propanolol	Sulfonamidas	Venlafaxina
Norfloxacino	Propantelina	Sumatriptan	Vinblastina
Nortriptilina	Propiltiouracil	Tabaco	Vincristina
Ofloxacina	Quinidina	Tacrina	Zidovudina

Tabela IV. Drogas associadas ao desenvolvimento de discrasias sanguíneas

Ácido oxilínico	Clindamicina	Flucitocina	Pirimetamina
Amantadina	Clonazepan	Imunossupressores	Primaquina
Ampicilina	Cloranfenicol	Interferon	Rifabutina
Antineoplásicos	Cloroquina	Isoniazida	Rifampicina
Azlocilina	Clozapina	Lincomicina	Rosoxacino
Aztreonam	Cumarinas	Linezolda	Secnidazol
Benzonidazol	Diltiazem	Metildopa	Sulfonamidas
Butazona	Dipirona	Metotrexato	Tazobactam
Carbenicilina	Eflornitina	Mezlocilina	Ticarcilina
Cefoperazona	Escitalopram	Mitarzapina	Utetimida
Cefoxitina	Espironolactona	Nifurtimox	
Cefuroxima	Fenilbutazona	Penicilina	
Cidofovir	Fenotiazidas	Piperacilina	

Tabela V. Drogas associadas ao aparecimento de eritema multiforme

Ácido acetil salicílico	Analgésicos	Carbamazepina	Clorpromazina
Ácido para-amino-salicílico	Anticoncepcionais	Ciclofosfamida	Clorpropamida
Agentes alquilantes	Antiepilépticos	Ciprofloxacina	Clozapina
Alopurinol	Anti-inflamatórios não-esteroidais	Clindamicina	Codeína
Amifenazol		Cloranfenicol	Cotrimoxazol
Amobarbital	Antipirina	Clormezanona	Dapsona
Amoxiciclina	Barbitúricos	Cloroquina	Diclofenaco
Ampicilina	Butazona		





Diltiazem	Glutetimida	Minociclina	Risperidona	Vancomicina
Enalapril	Hidantoína	Minoxidil	Sais de Ouro	Verapamil
Etambutol	Hidralazina	Naproxeno	Sulfadoxina	Ziprazidona
Estrogênio	Ibuprofeno	Oxican	Sulfametoxazol	
Fenilbutazona	Iodetos	Penicilamina	Sulfonamidas	
Fenitoína	Isoniazida	Penicilina	Sulindaco	
Fenobarbital	Lítio	Pentobarbital	Tetraciclina	
Fenolftaleína	Meprobamato	Primetamina	Tenoxicam	
Fenoprofeno	Mercúrio	Piroxicam	Tiacetasona	
Fenotiazina	Metaqualona	Progesterona	Tolbutamida	
Fluconazol	Mitarzapina	Ranitidina	Trimetadiona	
Ginseng	Metotrexato	Rifampicina	Trimetoprima	

Tabela VI. Drogas associadas ao aparecimento de erupções liquenoides orais

Ácido para-aminosalicílico	Clorotiazida	Inibidores da ECA	Procaina
Alfa-metildopa	Clorpropamida	Isoniazida	Propanolol
Alopurinol	Contraceptivos orais	Labitalol	Quinacrina
Amifenzol	Dapsona	Levamisol	Quinidina
Anfotericina B	Espironolactona	Levopromazina	Quinina
Anti-inflamatórios não esteroidais	Estreptomina	Lítio	Sais de Ouro
Arsenicais	Fenclofenato	Lorazepam	Sulfonilureia
Beta bloqueadores	Fenitoína	Mepacrina	Tetraciclina
Bismuto	Fenilbutazona	Metildopa	Tiazidas
Captopril	Fenotiazinas	Metopromazina	Tolazamida
Carbamazepina	Flunarazina	Oxiprenolol	Tolbutamina
Cetoconazol	Furosemida	Paládio	Tripolidina
Cianamida	Hidrocloroquina	Penicilamina	Valproato de sódio
Cimetidina	Hidroclortiazida	Primetamina	
Cinarazina	Hidroxicloroquina	Piritinol	
Cloroquina	Hidroxiureia	Practolol	

Tabela VII. Drogas associadas ao aparecimento de glossite

Ácido mefenâmico	Cefixime	Fluvoxamina	Rivastigmina
Amoxicilina	Ceftriazona	Gabapentina	Sais de Ouro
Antidepressivos tricíclicos	Cefuroxime	Hidroclorotiazida	Secnidazol
Anti-inflamatórios não-esteroidais	Ciclosporina	Imipenem/cilastatina	Sertralina
Atrovastatina	Claritromicina	Lansoprazol	Sildenafil
Benzodiazepínicos	Clomipramina	Lincomicina	Sulfonamidas
Bleomicina	Cloranfenicol	Mercaptopurina	Tacrina
Captopril	Clorexedina	Metotrexato	Tetraciclina
Carbamazepina	Clorpropamida	Metronidazol	Traittereno
Cefaclor	Doxepina	Nicotina	Triazolam
Cefadroxil	Enalapril	Olanzapina	Trihexifenidil
Cefalexina	Etidronato	Penicilamina	Trimetoprim
Cefalosporina	Fluoxetina	Penicilina	Venlafaxina

Tabela VIII. Drogas associadas ao aparecimento de ulceração e necrose na cavidade oral

Ácido acetil-salicílico	Colutórios orais	Interferons	Piroxicam
Alendronato	Cocaína	Isoproterenol	Olanzapina
Alopurinol	Disopiramide	Lamotrigina	Penicilamina
Alprazolam	Doxorubicina	Levamisol	Penicilina
Anti-inflamatórios não esteroidais	Enalapril	Lincomicina	Proguanil
Antineoplásicos	Ergotamina	Lítio	Prometazina
Aspirina	Eritromicina	Losartana	Propranolol
Atrovastatina	Estreptomicina	Meflam	Propiltiouracil
Azatiopurina	Fenitoína	Marcaptopurina	Quinidina
Barbitúricos	Fenol	Mesalamina	Ritonavir
Bisfosfonatos	Fluconazol	Metimazol	Saquinavir
Bleomicina	Fluorouracil	Metotrexato	Sais de Ouro
Captopril	Fluoxetina	Metronidazol	Sertralina
Cetoprofeno	Formol	Mitomicina	Sulfonamidas
Ciclosporina	Ganciclovir	Naproxeno	Terbutalina
Citarabina	Gentamicina	Nicorandil	Tetraciclina
Clonazepam	Hidralazina	Nitrato de prata	Venlafaxina
Clorambucil	Hidroxiuréia	Olanzapina	Vincristina
Cloranfenicol	Ibersartana	Pancreatina	Warfarin
Cloroquina	Ibuprofeno	Panaquat	Zidovudina
Clorpromazina	Imipramina	Penicilamina	
Cisplatina	Indinavir	Perborato de Sódio	
Codeína	Indometacina	Peróxido de hidrogênio	

Referências Bibliográficas

1. ABDOLLAHI, M., RADFAR, M. A review of drug-induced oral reactions. *Journal of Contemporary Dental Practice*, v. 3, n. 4, p. 1-19, Nov., 2002.
2. BATISTA-SIQUEIRA, R., GOMES, A. P. *Antimicrobianos: Guia prático 2005/2006*. Rio de Janeiro: Rubio, 2005.
3. BRASILEIRO FILHO, G. B. *Patologia*. 7ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
4. KUMAR, V., FAUSTO, N., ABBAS, A. K. *Patologia*. 7ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
5. JORNAL BRASILEIRO DE MEDICINA. *Dicionário de especialidades farmacêuticas: DEF 2003/2004*. 32ª ed., Rio de Janeiro: Editora de Publicações Científicas, 2004.
6. LITTLE, J. W., FALACE, D. A., MILLER, C. S. *et al. Dental management of the medically compromised patient*. 7ª ed., St. Louis: Mosby, 2008.
7. LOUREIRO, C. C. S., ADDE, C. A., PEREZ, F. E. G. *et al. Efeitos adversos de medicamentos tópicos e sistêmicos na mucosa bucal*. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, v. 70, n. 1, p. 106-111, jan./fev., 2004.
8. MARCUCCI, G. *Fundamentos de Odontologia - Estomatologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
9. MARSHALL, R. I., BARTOLD, P. M. A clinical review of drug-induced gingival overgrowths. *Australian Dental Journal*, v. 44, n. 4, p. 219-232, Dec., 1999.
10. MARX, R. E. *Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: history, etiology, prevention, and treatment*. Hanover Park: Quintessence, 2007.
11. MELETI, M., VESCOVI, P., MOOI, W. J. *et al. Pigmented lesions of the oral mucosa and perioral tissues: a flow-chart for the diagnosis and some recommendations for the management*. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontology*, v. 105, n. 5, p. 606-616, May, 2008.
12. MOCARZEL FILHO, J., LACERDA, E. C. D. Discinesia tardia – diagnóstico e tratamento farmacológico ao alcance do cirurgião-dentista. *Revista Brasileira de Odontologia*, v. 64, n. 3/4, p. 168-172, 2007.
13. NEVILLE, B. W., DAMM, D. D., ALLEN, C. M. *et al. Patologia Oral & Maxilofacial*. 2ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
14. PIRES, F. R., MIRANDA, A. M. M. A., CARDOSO, E. S. *et al. Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and bisphosphonate therapy*. *Oral Diseases*, v. 11, n. 6, p. 365-369, Nov., 2005.
15. PORTER, S. R., SCULLY, C. Adverse drug reactions in the mouth. *Clinics in Dermatology*, v. 18, n. 5, p. 525-532, Sept./Oct., 2000.
16. PRABHU, R. S. *Medicina Oral*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
17. PRADO, F. C., RAMOS, J., VALLE, J. R. *Atualização Terapêutica*. 19ª ed., São Paulo: Artes Médicas, 1999.
18. SCULLY, C., BAGAN, J. Oral mucosal diseases: erythema multiforme. *British Journal*

of Oral & Maxillofacial Surgery, v. 46 ,n. 2, p. 90-95, Mar., 2008.

19. SHAFER, W. G., HINE, M. K., LEVY, B. M. *Tratado de Patologia Bucal*. 4ª ed., Rio de Janeiro: Interamericana, 1985.

20. SILVERMAN, S. J. R., EVERSOLE, L. R., TRUELOVE, E. L. *Fundamentos de Medicina*

Oral. 2ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

21. SMITH, R. G., BURTNER, A. P. Oral side-effects of the most frequently prescribed drugs. *Special Care in Dentistry*, v. 14, n. 3, p. 96-102, 1994.

22. SOBRAL, L. M., JÚNIOR, H. M., BONAN, P.

R. F. *et al.* Aumento gengival induzido por ciclosporina A: revisão dos aspectos clínicos, histopatológicos, biológicos e modalidades de tratamento. *Revista Brasileira de Odontologia*, v. 64, n. 3-4, p. 270-273, 2007.

23. SONIS, S. T., FAZIO, R. C., FANG, L. *Princípios e prática de Medicina Oral*. 2ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

Recebido em: 03/11/2008

Aprovado em: 03/12/2008

Fábio Ramôa Pires

Av. Alfredo Baltazar da Silveira, 580/cobertura – Recreio

dos Bandeirantes

Rio de Janeiro/RJ, Brasil – CEP: 22790-701

E-mail: ramoafop@yahoo.com