

Efeitos adversos de medicamentos tópicos e sistêmicos na mucosa bucal

Adverse effects of topical and systemic medications in the oral mucosa

Caio C. S. Loureiro¹, Carlos A. Adde²,
Flávio E. G. Perez², Sibeles S. Penha²

Palavras-chave: mucosa oral, efeitos adversos, administração tópica, toxicidade de drogas.
Key words: mouth mucosa, adverse effects, administration, topical, drug toxicity.

Resumo / Summary

Muitos medicamentos utilizados com ou sem prescrição de um profissional de saúde têm o potencial de causar reações adversas na mucosa bucal e, por esta razão, torna-se necessário que os profissionais de saúde estejam conscientes dos possíveis efeitos indesejáveis causados por cada droga, possibilitando um diagnóstico correto, e a conduta clínica adequada a fim de tomar as medidas necessárias para poder minimizá-los. Apresentamos neste trabalho uma revisão sobre os medicamentos que mais comumente podem causar estas alterações bucais.

Many of the commonly used with or without medical prescription drugs potentially cause adverse reactions in the oral mucosa. Thus, it is necessary that health care providers become conscious about the possible undesired effects caused by each medication, to enable an adequate clinical conduct in order to take the necessary steps to minimize them. In this paper the authors present a review of the drugs that most commonly cause these alterations.

¹ Cirurgião Dentista – Estagiário da Disciplina de Clínica Integrada – Departamento de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da USP – FOU.SP.

² Professor Doutor da Disciplina de Clínica Integrada – Departamento de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da USP – FOU.SP. Dr. Caio César de Souza Loureiro
Faculdade de Odontologia – Depto. Estomatologia – Disc. Clínica Integrada –
Av. Prof. Lineu Prestes, 2227 Cidade Universitária 05508-900 São Paulo SP
E-mail: dr_caio@hotmail.com

Artigo recebido em 01 de agosto de 2003. Artigo aceito em 04 de setembro de 2003.

INTRODUÇÃO

Pacientes sob atendimento odontológico de rotina podem, eventualmente, necessitar da indicação de medicamentos como auxiliares da terapêutica clínica, ou podem já estar fazendo uso de determinadas drogas de acordo com suas condições de saúde e indicações médicas. Tendo em vista que muitos dos efeitos adversos dos medicamentos eventualmente manifestam-se na mucosa bucal, os médicos e cirurgiões dentistas devem saber reconhecê-las. Procuramos destacar as manifestações clínicas mais comuns, que a literatura relata como as mais prevalentes, a saber: reações inflamatórias de mucosa, ulcerações, hiperplasia gengival e pigmentação.

Apesar das reações da mucosa bucal ao uso de alguns medicamentos serem relativamente comuns, seus aspectos clínicos variados podem, muitas vezes, dificultar o diagnóstico etiológico imediato.

Os pacientes que desenvolvem sinais e sintomas intrabucais atribuíveis à terapêutica medicamentosa devem procurar o auxílio de profissionais da saúde ficando, assim, evidente a necessidade deste profissional em reconhecê-los, conhecer os medicamentos comumente envolvidos e procurar estabelecer uma relação potencial entre medicamentos e os efeitos adversos bucais.

Uma anamnese adequada com um levantamento do histórico médico completo do paciente é essencial para o profissional estar apto a fazer o diagnóstico das alterações e concluir o tratamento adequado para a solução do problema.

Nesta revisão, os autores descrevem a variedade de agentes químicos e medicamentos que podem produzir tais efeitos colaterais cavidade bucal, de acordo como tipo de manifestação clínica ou aspecto clínico, agrupando os medicamentos que provocam reações adversas semelhantes.

REAÇÕES INFLAMATÓRIAS

Estomatite

Uma das reações medicamentosas mais comuns é a estomatite ou inflamação da mucosa bucal. A maioria dos casos de estomatite induzida por drogas não tem outra característica clínica além do eritema, acompanhado geralmente de dor. Nos casos com características clínicas e/ou etiologias específicas, é possível sub-classificar a estomatite em: alérgica, erupção liquenóide e eritema multiforme.

A estomatite pode resultar da utilização de drogas anti-neoplásicas, por alergia ao medicamento ou pelo contato direto da mucosa com a droga.

Os anti-neoplásicos e quimioterápicos utilizados atualmente constituem uma causa comum de estomatite inespecífica generalizada^{1,2}. Estes medicamentos vêm sendo utilizados com frequência crescente como agentes coadjuvantes em combinação com a cirurgia e/ou radioterapia para o tratamento de algumas doenças malignas localizadas.

Quarenta por cento (40%) dos pacientes que usam quimioterápicos para o tratamento de câncer desenvolvem algum tipo de complicação bucal como resultado do tratamento. As drogas citotóxicas como (metotrexato, 5-fluorouracil, 6-mercaptopurina, clorambucil, dextrorubicina e bleomicina), destroem as células da mucosa como resultado da inibição da mitose epitelial, induzindo atrofia e propiciando o desenvolvimento de estomatite e de ulcerações espontâneas ou traumáticas (Tabela 1). Este quadro freqüentemente se manifesta 4 a 7 dias após o início do tratamento quimioterápico e geralmente caracteriza-se por um eritema doloroso generalizado³.

A maioria dos pacientes em tratamento com quimioterápicos desenvolvem estomatite durante a hospitalização. O tratamento geralmente é paliativo, consistindo na maioria das vezes de bochechos com soluções anti-sépticas e anestésicos tópicos. Casos mais graves podem necessitar da prescrição adicional de analgésicos e antimicrobianos para a prevenção de infecções secundárias.

Estomatite Alérgica

Varias drogas administradas sistêmica ou localmente podem causar hipersensibilidade ou reações alérgicas. O grande número de compostos considerados alergênicos dificulta a confecção de uma listagem completa. Eversole⁴, em 1979, apresenta uma revisão sobre reações alérgicas bucais, citando as substâncias alergênicas mais comuns, incluindo: medicamentos tópicos, antibióticos (especialmente penicilina), sulfas, níquel, aditivos de colutórios e dentífrícios, sabões, entre outros.

As reações alérgicas ocorrem localmente, pelo contato da mucosa com o alérgeno ou decorrem da administração sistêmica da droga⁵. Uma área inflamatória localizada, que entrou em contato com o alérgeno, ou mesmo uma área mais generalizada devido, por exemplo, ao uso de um colutório, podem ser denominadas estomatites alérgicas localizadas.

A estomatite medicamentosa, uma reação sistêmica, apresenta-se como uma reação mais difusa, podendo estar associada a um quadro de urticária⁴. Ainda que na maioria dos casos a manifestação esteja restrita à cavidade bucal, eventualmente casos de urticária perioral podem ocorrer. A história médica do paciente é importante para identificar os

Tabela 1. Medicamentos que podem causar Estomatite

Drogas	Indicações	Nome Comercial
Metotrexato	Anti-neoplásico	Metrotex®
5-fluorouracil	Anti-neoplásico	Efudex® (creme) / Fluracil®
Clorambucil	Anti-neoplásico	Leukeran®
Bleomicina	Anti-neoplásico	Blenoxane®, Bleomicina®
Doxorrubicina	Anti-neoplásico	Rubex®

Fonte: DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS: DEF 2002/03

pacientes de risco, uma vez que reações alérgicas da cavidade oral são mais comuns em pacientes com relatos de processos alérgicos anteriores⁶.

A reação inflamatória geralmente se inicia com sintomas como queimação e formigamento, seguido de eritema e geralmente com a formação de vesículas. As reações mais graves podem evoluir para ulcerações. Geralmente, este processo ocorre horas após o contato como alérgeno.

A identificação correta do alérgeno pode ser difícil e requer um histórico clínico extenso e ocasionalmente a realização de um registro diário de tudo que o paciente introduz na cavidade oral. Uma vez identificado o alérgeno, a confirmação poderá ser feita através de testes cutâneos⁶. O tratamento da alergia requer a eliminação do alérgeno e se os sintomas forem mais graves, a administração de medicamentos específicos pode ser necessária.

Erupções Liquenóides às Drogas

O líquen plano é uma doença auto-imune que acomete a pele e/ou a mucosa bucal. Caracteriza-se clinicamente por estrias reticulares ou semelhantes a laços brancos (estrias de Wickham), podendo ou não desenvolver áreas de erosão e ulceração e está frequentemente associada a distúrbios emocionais^{7,8}. Várias drogas podem provocar uma reação indistinguível ao líquen plano. Esta reação é denominada *erupção liquenóide a drogas* e apresenta características semelhantes ao líquen plano, frequentemente com lesões eritematosas⁹. As maioria das drogas associadas a esta reação estão apresentadas na Tabela 2.

Todos os pacientes portadores de líquen plano devem ser questionados sobre a utilização de medicamentos. A reação normalmente desaparece com a interrupção do uso do medicamento.

Eritema Multiforme

O eritema multiforme é uma reação imunológica mucocutânea geralmente observada após infecções virais

sendo a mais comum à infecção pelo herpes vírus simples^{7,10}. Casos associados ao tratamento medicamentoso também tem sido documentados. Após a administração de determinadas drogas surgem, geralmente, sinais prodrômicos como febre, mal-estar, mialgia, atralgia e eventualmente vômitos. O paciente passa então a apresentar erupções mucocutâneas agudas. Vesículas e ulcerações da pele geralmente podem estar presentes. Há habitualmente o envolvimento da região palmoplantar. O envolvimento bucal é comum, e caracterizado por uma erupção eritematosa vésiculo-bolhosa simétrica (Figuras 1 e 2). Existe uma tendência ao envolvimento dos lábios, e é comum a formação de crostas seguindo-se erupção da lesão. A forma grave de eritema multiforme com envolvimento extenso da pele, olhos e genitais é conhecida como Síndrome de Stevens-Johnson⁷.

Dentre as drogas descritas e associadas ao eritema multiforme, incluem-se os antimaláricos, barbitúricos, alguns antibióticos como a clindamicina, tetraciclina e penicilinas, e alguns analgésicos antiinflamatórios^{1,10}. (Tabela 3)

O diagnóstico de eritema multiforme é essencialmente clínico, e a droga deve ser suspensa. Os casos leves podem ser tratados sintomaticamente. As reações mais graves geralmente respondem bem à administração sistêmica de corticosteróides, podendo necessitar internação hospitalar.

Ulceração e necrose

Medicamentos tanto de uso sistêmico, como de utilização tópica, pode provocar o aparecimento de lesões ulceradas na mucosa oral. Vários produtos químicos, quando em contato com os tecidos moles da cavidade bucal podem causar necrose da superfície do epitélio, principalmente quando utilizados de forma inadequada pelo paciente.

Um dos medicamentos mais comuns que por vezes é utilizado incorretamente de maneira tópica é a aspirina: o comprimido é algumas vezes erroneamente colocado na mucosa, para aliviar a dor. O contato prolongado da medicação com a mucosa bucal pode causar necrose do epitélio resultando na clássica "queimadura por aspirina" onde o tecido afetado torna-se esbranquiçado, e dependendo da gravidade do comprometimento e destruição tissular, poderá deixar a área dolorosa e sangrante (Figura 3).

Outros medicamentos de uso sistêmico, ainda que administrados corretamente, podem desencadear o surgimento de úlceras na cavidade oral¹¹. Alguns antiinflamatórios¹², antihipertensivos¹³, antidepressivos e drogas utilizadas no combate à osteoporose¹⁴ podem eventualmente causar estas alterações. (Tabela 4)

Este efeito decorre, geralmente, em decorrência da hiperdosagem, sendo, portanto, necessária a adequação das doses ou até a troca do fármaco utilizado.

Hiperplasia gengival

A hiperplasia gengival é o aumento do volume gengival resultante de uma proliferação celular exacerbada,

Tabela 2. Medicamentos que podem causar Erupções Liquenóides

Droga	Utilização	Nome comercial
Metildopa	Antihipertensivo	Aldomet®
Furosemida	Diurético	Lasix®
Estreptomicina	Antibiótico	Sulfato de Estreptomicina (IM)
Penicilamina	Antagonista de metais pesados Tratamento de Artrite Reumatóide	Cuprimine®
Propranolol	Antihipertensivo	Inderal®
Fenotiazinas	Antipsicóticos	Vesprin® / Suprazine®

Fonte: DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS: DEF 2002/03



Figura 1. Aspecto Clínico de Eritema Multiforme

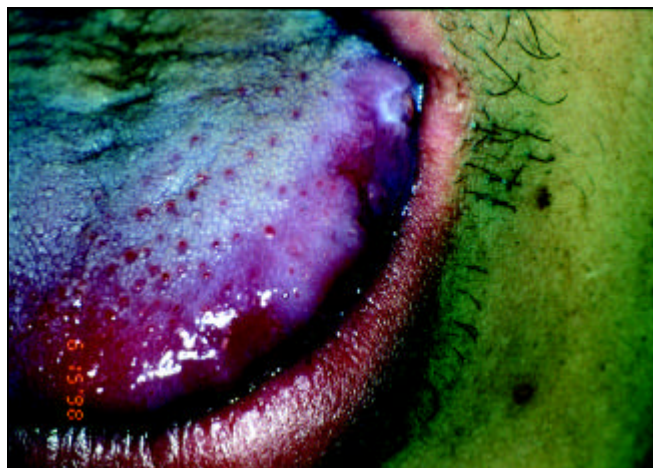


Figura 2. Aspecto Clínico de Eritema Multiforme

Tabela 3. Medicamentos que podem causar Eritema Multiforme

Drogas	Indicações	Nome Comercial
Cloriquina	Antimalárico	Aralen®
Pirimetamina	Antimalárico	Daraprim®
Amobarbital	Sedativos	Amytal®
Pentobarbital	Sedativos	Nembutal®
Clicamicina	Antibiótico	Dalacin-C® / Clindacne®
Minociclina	Antibiótico	Minocin®
Amoxicilina	Antibiótico	Amoxil®
Ampicilina	Antibiótico	Binotal®
Fenilbutazona	Analgésico	Butazolidin®

Fonte: DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS: DEF 2002/03



Figura 3. Aspecto Clínico da "Queimadura por Aspirina" na mucosa jugal

que pode ser causada pelo uso de determinados medicamentos¹⁵. Um dos medicamentos que há muito tempo se tem conhecimento por apresentar este efeito colateral é a fenitoína (Dilantina)²⁶ utilizada no tratamento de pacientes comprometidos por crises de epilepsia. Embora o mecanismo de ação pela qual a fenitoína ocasione hiperplasia gengival não esteja totalmente esclarecido, ela ocorre em cerca de metade dos pacientes que fazem uso do medicamento. Nos estágios iniciais o aumento da gengiva é caracterizado por crescimento indolor da papila interdental que surge após 2 a 3 meses da utilização da droga. O crescimento do tecido gengival pode continuar por cerca de um ano e nos casos mais graves chega a cobrir completamente o dente. Tal fato geralmente não tem relação com a dosagem e a duração do tratamento, mas sim com o grau de irrigação local e a higiene oral inadequada.

O aumento de volume da gengiva se traduz por uma hiperplasia fibrosa, que clinicamente é caracterizada por tecido firme o que o distingue do edema causado por inflamação ou por um infiltrado leucêmico. Como a hiperplasia gengival firme e fibrosa também pode ser encontrada em várias síndromes hereditárias, e o diagnóstico diferencial, assim como na leucemia que pode mostrar características clínicas inflamatórias semelhantes é de grande importância, devendo ser rápido e preciso.

Outros agentes antiepiléticos como o valproato de sódio¹⁷ e fenobarbital também são agentes causadores de hiperplasia gengival.

Além dos anticonvulsivantes, outras drogas sem sido responsáveis por hiperplasias de tecido gengival. Dentre elas deve-se citar as ciclosporinas, agentes imunodepressores de uso freqüente após transplante de órgãos, que causa

hiperplasia gengival em cerca de 30% dos pacientes; e os agentes bloqueadores de canais de cálcio potentes, utilizados no tratamento de angina e como antiarrítmicos¹⁸⁻²¹.

A hiperplasia gengival secundária às drogas mencionadas acima é semelhante tanto clínica como histopatologicamente, sugerindo um mecanismo de ação comum. Como todas estas drogas inibem o influxo de cálcio através das membranas plasmáticas, acredita-se que por alterar o nível intracelular de cálcio, estas drogas possam diminuir a atividade da colagenase, resultando em excesso de síntese de colágeno e proliferação fibroblástica no interior da gengiva²².

O tratamento inclui descontinuar o regime da droga, gengivectomias e implementação dos procedimentos de higiene bucal. Um programa de higiene bucal meticoloso iniciado no começo da administração da medicação pode diminuir a incidência deste efeito adverso. Geralmente, o tratamento cirúrgico da hiperplasia apresenta melhores resultados, embora a recorrência seja comum na ausência de estrita higiene oral. Mesmo sabendo que a fenitoína induz a deficiência de folato existem evidências preliminares de que a administração de ácido fólico possa inibir ou reverter o crescimento tecidual em alguns pacientes⁹. Para os casos graves, deve ser verificada a possibilidade de prescrição de outra medicação anticonvulsiva.

A Tabela 5 mostra as principais drogas que podem desencadear um processo hiperplásico na mucosa bucal.

Pigmentação

A pigmentação dos tecidos moles, na cavidade bucal pode ser tanto de natureza fisiológica como patológica²³ (doença de Addison, síndrome de Peutz-Jegher, doença de Albright, neurofibromatose, entre outras), de origem exógena ou endógena. A história da alteração de pigmentação, assim como a investigação quanto ao histórico familiar, uso de medicamentos, duração, coloração e distribuição das lesões são importantes para o diagnóstico diferencial.

As pigmentações exógenas geralmente resultam da implantação traumática de materiais como o amálgama e o grafite, enquanto os pigmentos endógenos são provenientes ou da destruição das células vermelhas do sangue ou da produção aumentada de melanina. No que diz respeito às pigmentações bucais resultantes de terapêutica medicamentosa, a administração sistêmica e por períodos prolongados de determinadas drogas são responsáveis pelo surgimento das lesões e áreas difusas multifocais de pigmentação.

Metais pesados como o chumbo, mercúrio e bismuto quando ingeridos ou inalados podem, potencialmente causar uma pigmentação linear ao longo da borda da gengiva. Esta pigmentação está diretamente ligada a processos inflamatórios, que aumentam a permeabilidade vascular permitindo a deposição destes metais nas margens cervicais gengivais através da precipitação com os sulfitos liberados pelas bactérias locais²⁴.

Tabela 4. Medicamentos que podem causar Ulcerações e Necrose

Drogas	Indicações	Nome Comercial
Acido Acetil-Salicílico	Analgésico	Aspirina®
Indometacina	Antiinflamatório	Indocid®
Naproxeno	Antiinflamatório	Flanax®
Piroxicam	Antiinflamatório	Feldene®
Captopril	Antihipertensivo	Capoten®
Fluoxetina	Antidepressivos	Prozac®
Alendronato de Sódio	Tratamento da Osteoporose	Alendil®

Fonte: DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS: DEF 2002/03

Tabela 5. Medicamentos que podem causar Hiperplasia Gengival

Drogas	Indicações	Nome Comercial
Fenitoína	Anticonvulsivante	Dilantina®
Divalproato de Sódio	Anticonvulsivante	Depakene®
Ciclosporinas	Imunodepressor	Sandimmun®/Adalat®
Nifedipina	Bloqueadores de canais de cálcio	Procardia®
Diltiazem	usados no tratamento de angina	Cardizen®
Verapamil	e como antiarrítmicos	Calan®/Isoptin®
Amlodipina		Norvasc®
Nicardipina		Amplion®

Fonte: DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS: DEF 2002/03

As drogas utilizadas como antimaláricos²⁵ como, por exemplo, a cloriquina, pirimetamina, quinina, quinacrina e quinidina, que também são utilizadas para o tratamento do lúpus eritematoso e da artrite reumatóide, podem promover o aparecimento de lesões maculares com bordas bem delimitadas na mucosa oral²⁶.

Outras drogas causadoras de pigmentação oral incluem a fenolftaleína, o grupo das fenotiazinas e drogas citotóxicas usadas como anti-neoplásicos.

A pigmentação da pele perioral (cloasma) e pigmentação intraoral podem ser observadas após a utilização de contraceptivos orais²⁷.

A língua negra pilosa é um quadro freqüente que pode ocorrer após a utilização de drogas como o perborato de sódio, peróxido de sódio, antibióticos de largo espectro utilizados por longos períodos e corticosteróides²⁶.

Pacientes portadores do vírus HIV, que fazem uso de azidotimidina podem apresentar lesões maculares

Tabela 6. Medicamentos que podem causar Pigmentação

Drogas	Indicações	Nome Comercial
Cloriquina	Antimalárico	Aralen®
Pirimetamina	Antimalárico	Daraprim®
Quinina	Antimalárico	Quinin®
Quinidina	Antimalárico	Quinocardine®
Fenoltaleína	Laxante	Vesprin® / Suprazine®
Doxorrubicina	Anti-neoplásico	Rubex®
Bussulfano	Anti-neoplásico	Bussulfan®
Minociclina	Antimicrobiano (Tetraciclina)	Minocin®
Zidovudina	Tratamento da AIDS	Retrovir®

Fonte: DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS: DEF 2002/03

circunscritas ou difusas na mucosa oral. Estas lesões, em alguns casos, são recorrentes à excisão cirúrgica²⁸.

Antibióticos da classe das tetraciclina, principalmente a minociclina^{29,30} tem como efeito adverso o surgimento de lesões pigmentadas na pele e mucosa oral. Além da pigmentação de partes moles, esta classe de medicamentos pode também afetar a estrutura podendo causar manchamento de dentes decíduos e permanentes.

A clorexidina, um agente anti-bacteriano que reduz a formação de placas, geralmente causa manchamento nos dentes podendo induzir pigmentação na mucosa oral.

A Tabela 6 mostra os principais medicamento relacionados a lesões pigmentadas e manchamentos na cavidade oral.

CONCLUSÕES

Em razão da grande variação nas respostas adversas manifestadas nos tecidos moles intrabucais, é importante que os profissionais da saúde reconheçam estas alterações procurando através de uma anamnese bem realizada e dirigida observar uma possível relação de causa-efeito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cherubini K, Figueiredo MAZ, Lorandi CS, Yurgel LS. Reações adversas à drogas. RGO Jan,1994; 42(1):34-6.
2. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. Oral Oncol Jan 1998; 34(1):39-43.
3. Kane M, Zacharczenko N. Oral side effects of drugs. NYSDJ Jan 1993; 59(1)37-40.
4. Eversole LR. Allergic Stomatitides. J Oral Med Oct, 1979; 34(4): 93-102.
5. Smith RG, Burtner AP. Oral side-effects of the most frequently prescribed drugs. Spec Care Dentist Mar 1994; 14(3):96-102.
6. Tosti A, Piraccini BM, Peluso AM. Contact and irritant stomatitis. Semin Cutan Med Surg Dec. 1997; 16(4):314-9.
7. Axell T. Hypersensitivity of the oral mucosa: clinics and pathology. Acta Odontol Scand Oct 2001; 59(5):315-9.
8. Hampf BG, Malmstrom MJ, Aalberg VA, Hannula JA, Vikkula J. Psychiatric disturbance in patients with oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987; 63:429-32.
9. Backman N, Holm AK, Hanstrom L, Blomquist HK, Heijbel J, Safstrom G. Folate treatment of diphenylhydantoin-induced gingival hyperplasia. Scand J Dent Res Jun, 1989; 97(3):222-32.
10. Machado ACP, Silveira FRX, Sugaya NN, Birman EG. Eritema multiforme: revisão de interés en Estomatología. Rev Fola/Oral Feb 1997; 3(7):19-24.
11. Madinier I, Berry N, Chichmanian RM. Drug-induced oral ulcerations Ann Med Interne Jun 2000 (Paris); 151(4):248-54.
12. Siegel MA, Balciunas BA. Medication can induce severe ulcerations. J Am Dent Assoc Sep 1991; 122(10):75-7.
13. Boulinguez S, Bonnetblanc JM. Aphthae or painful ulcers induced by nicorandil. Presse Med Nov 2000; 29(33):1828-32
14. Gonzalez-Moles MA, Bagan-Sebastian JV. Alendronate-related oral mucosa ulcerations. J Oral Pathol Med Nov 2000; 29(10):514-8.
15. Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. J Clin Periodontol Mar 1996; 23(3 Pt 1):165-75.
16. Desai P, Silver JG. Drug-induced gingival enlargements. J Can Dent Assoc Apr 1998; 64(4):263-8.
17. Anderson HH, Rapley JW, Williams DR. Gingival overgrowth with valproic acid: a case report. ASDC J Dent Child Jul-Aug, 1997; 64(4):294-7.
18. Harel-Raviv M, Eckler M, Lalani K, Raviv E, Gornitsky M. Nifedipine-induced gingival hyperplasia. A comprehensive review and analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod Jun1995; 79(6):715-22.
19. Infante Cossio P, Torello Iserte J, Espin Galvez F, Garcia-Perla A, Rodriguez-Armijo Sanchez L, Castillo Ferrando JR. Gingival hyperplasia associated with amlodipine. An Med Interna Feb 1997; 14(2):83-5.
20. Nohl F, Ferrari P. Drug-induced gingival hyperplasia. Ther Umsch Sep 1998; 55(9):573-5.
21. Pascual-Castroviejo I, Pascual Pascual SI. Nicardipine-induced gingival hyperplasia. Neurologia Jan 1997; 12(1):37-9.
22. Butler RT, Kalkwarf KL, Kaldahl WB. Drug-induced gingival hyperplasia: phenytoin, cyclosporin and nifedipine. J Am Dent Assoc 1987; 144:56-60.
23. Lenane P, Powell FC. Oral pigmentation. J Eur Acad Dermatol Venereol Nov, 2000; 14(6):448-65.
24. Rogers SN, Vale JA. Oral manifestations of poisoning. Brit Dent J Feb 1993; 174(4): 141-3.
25. Kleinegger CL, Hammond HL, Finkelstein MW. Oral mucosal hyperpigmentation secondary to antimalarial drug therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod Aug 2000; 90(2):189-94.
26. Wright JM. Manifestações bucais das reações das drogas. In: Clínicas Odontológicas da América do Norte. Farmacoterapia. Trad. Catach C, Gutemberg C. São Paulo: Roca; 1985. Cap.10, p.149-164.
27. Dicionário de Especialidades Farmacéuticas: DEF 2002/03 -31ed.-Rio de Janeiro: Ed. de Publicações Científicas; 2002.
28. Ficarra G, Shillitoe EJ, Adler-Storthz K, Gaglioti D, Di Pietro M, Riccardi R, Forti G. Oral melanotic macules in patients infected with human immunodeficiency virus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Dec 1990; 70(6):748-55.
29. Cheek CC, Heymann HO. Dental and oral discolorations associated with minocycline and other tetracycline analogs. J Esthet Dent 1999; 11(1):43-8.
30. Ozog DM, Gogstetter DS, Scott G, Gaspari AA. Minocycline-induced hyperpigmentation in patients with pemphigus and pemphigoid. Arch Dermatol Sep, 2000; 136(9):1133-8.