

Trabalho de Conclusão de Curso

PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS DE FÁRMACOS COM REPERCUSSÃO ESTOMATOLÓGICA

Francly Junior Cuprinski



**Universidade Federal de Santa Catarina
Curso de Graduação em Odontologia**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA**

Francly Junior Cuprinski

**PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS DE FÁRMACOS COM
REPERCUSSÃO ESTOMATOLÓGICA**

Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como
requisito para a conclusão do Curso de
Graduação em Odontologia.
Orientador: Prof. Dr. José Carlos
Oleiniski

Florianópolis
2012

Francly Junior Cuprinski

**PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS DE FÁRMACOS COM
REPERCUSSÃO ESTOMATOLÓGICA**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de cirurgião-dentista e aprovado em sua forma final pelo Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 13 de abril de 2012.

Banca Examinadora:

Prof., Dr. José Carlos Oleiniski,
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a, Dr.^a Denise Maria Belliard Oleiniski,
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof., Dr. Rubens Rodrigues Filho,
Universidade Federal de Santa Catarina

DEDICATÓRIA

A quem um dia hei de me assemelhar, em caráter, sensibilidade, amizade, companheirismo, retidão. A vocês, meus pais, Luiz Cuprinski e Iraci De Marco Cuprinski, dedico este trabalho, por tudo o que fizeram e ainda fazem por mim. Vocês, com certeza, são a razão disso.

A minha namorada e editora, “negrinha” por todos os momentos de companheirismo e amor durante os anos de faculdade. Não tenho dúvidas, esse caminho foi muito fácil ao seu lado.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tudo o que tem me concedido.

Aos meus pais, Luiz Cuprinski e Iraci De Marco Cuprinski, pessoas sem as quais nada disso seria possível. Muito obrigado por todo incentivo, apoio e confiança em mim depositada.

A minha namorada Débora Julite Poffo, por todo carinho, companheirismo e ajuda na elaboração deste trabalho.

Ao meu irmão Paulo Adriano Cuprinski por compartilhar momentos importantes dessa conquista.

Ao professor Dr. José Carlos Oleiniski, pela amizade e orientação deste trabalho.

O conhecimento nos faz responsáveis.

(Che Guevara)

RESUMO

Inúmeros fármacos são potenciais agentes causadores de reações adversas no organismo. Essas reações devem ser investigadas em qualquer paciente que desenvolva uma erupção cutânea ou mucocutânea durante o período de duração da terapia medicamentosa. Estima-se que 2 a 4% das internações hospitalares estão relacionadas a reações adversas decorrentes do uso de fármacos e que, dentre essas, erupções mucocutâneas são as reações mais relacionadas a uma lista crescente de fármacos que geram reações patológicas nas regiões oral e perioral. Somente no ano de 1998, reações adversas ao uso de fármacos foram apontadas como a quarta causa mais frequente de morte nos EUA e no ano de 1999, foram relacionadas a mais de 100 mil mortes em pacientes hospitalizados. Tem-se que 5 a 10 % das hospitalizações em idosos se devem a efeitos adversos da terapia medicamentosa e que, para cada dólar gasto na compra desses fármacos, são necessários 1,33 dólar para tratar a morbidade ou mortalidade dos seus efeitos adversos. Alguns países gastam até 20% do orçamento de seus hospitais para lidar com estas complicações. Somente nos EUA, o gerenciamento de morbidade e mortalidade decorrentes do uso de fármacos representa um gasto anual de US\$ 76,6 bilhões, superando o custo total associado às doenças cardiovasculares ou à diabete.

Por mais que as reações adversas a fármacos com manifestações estomatológicas raramente possam levar o paciente à internação hospitalar ou ao risco de vida, é necessário que o cirurgião-dentista tenha conhecimento e esteja apto a diferenciar possíveis reações adversas de condições patológicas verdadeiras que acometem essas estruturas pois, em muitas vezes, essas reações podem ser semelhantes a características comuns a várias patologias. É válido ressaltar que a conduta terapêutica eficaz é totalmente dependente de um correto diagnóstico.

Este trabalho revisará os principais efeitos adversos ocasionados pelo uso de fármacos encontrados nas estruturas estomatológicas e as condutas terapêuticas disponíveis a fim de minimizar ou evitar esses efeitos.

Palavras-chave:

Reações orais, reações medicamentosas, reações a fármacos, efeitos adversos a medicamentos, reações mucosas orais.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fármacos e agentes químicos relacionados à erosão dental.	24
Tabela 2 - Fármacos relacionados ao surgimento de lesões cariosas	25
Tabela 3 – Fármacos e agentes químicos relacionados a alterações de coloração do elemento dental.....	28
Tabela 4 - Fármacos relacionados à estomatite inespecífica.....	30
Tabela 5 - Fármacos e agentes químicos relacionados à estomatite alérgica.....	31
Tabela 6 - Fármacos relacionados à estomatite liquenóide....	33
Tabela 7 - Fármacos relacionados à estomatite lúpica	35
Tabela 8 - Fármacos relacionados ao eritema multiforme.....	36
Tabela 9 - Fármacos e agentes químicos relacionados à ulceração e necrose.....	38
Tabela 10 - Ulcerações decorrentes do uso contínuo do fármaco	38
Tabela 11 - Ulcerações relacionadas à farmacos citotóxicos.....	39
Tabela 12 - Ulcerações semelhantes a ulcerações aftosas.....	40
Tabela 13 – Fármacos e agentes relacionados a ulcerações repetidas em um mesmo local.....	41
Tabela 14 – Fármacos e agentes químicos relacionados a infecções oportunistas.....	43
Tabela 15 - Fármacos relacionados à hemorragia intraoral.....	45
Tabela 16 - Fármacos relacionados ao aumento do volume gengival...	51
Tabela 17 - Fármacos e agentes químicos relacionados à pigmentação da mucosa.....	55
Tabela 18 - Fármacos relacionados com a redução do fluxo salivar e/ou xerostomia.....	60
Tabela 19 - Fármacos e agentes químicos relacionados à hipersalivação	62
Tabela 20 - Fármacos e agentes químicos relacionados à alteração gustativa.....	65
Tabela 21 - Fármacos relacionados a neuropatias trigeminais	66
Tabela 22 – Fármacos e agentes químicos relacionados a movimentos faciais involuntários.....	69
Tabela 23 – Fármacos relacionados à halitose	71
Tabela 24 - Osteonecrose associada a fármacos.....	74

SUMÁRIO

2 INTRODUÇÃO	17
2.1 OBJETIVOS	19
2.1.1 Objetivo Geral.....	19
2.1.2 Objetivos Específicos.....	19
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	21
3.1 Principais alterações nos tecidos dentais	22
3.1.1 Erosão	22
3.1.2 Lesão de cárie	24
3.1.3 Alterações de coloração no elemento dental.....	26
3.2 Principais alterações nos tecidos moles	29
3.3 Estomatites.....	29
3.3.1 Estomatite inespecífica.....	29
3.3.2 Estomatite alérgica.....	30
3.3.3 Estomatite liquenóide	32
3.3.4 Estomatite lúpica	33
3.3.5 Eritema multiforme.....	35
3.4 Ulceração e necrose	37
3.4.1 Ulcerações decorrentes do uso contínuo do fármaco	38
3.4.2 Ulcerações decorrentes do uso de fármacos citotóxicos	38
3.4.3 Ulcerações semelhantes a ulcerações aftosas.....	39
3.4.4 Ulcerações repetidas em um mesmo local	40
3.5 Infecção oportunista.....	42
3.6 Hemorragia intraoral.....	44
3.7 Hiperplasia gengival	47
3.8 Pigmentação.....	52
3.8.1 Pigmentação linear ao longo da borda da gengiva	52
3.8.2 Pigmentações localizadas em palato duro.....	53
3.8.3 Pigmentação da pele perioral	53
3.8.4 Pigmentação relacionada a fármacos quimioterápicos	54
3.8.5 Pigmentação relacionada à terapia para HIV	54
3.9 Alterações do fluxo salivar	56
3.9.1 Hipossalivação e xerostomia.....	56
3.9.2 Hiperssalivação.....	60
3.10 Alterações de gosto.....	63
3.11 Parestesia e distonia.....	66

3.11.1 Fármacos relacionados a neuropatias trigeminais.....	66
3.11.2 Fármacos relacionados a movimentos faciais involuntários	67
3.12 Halitose.....	70
3.13 Alterações ósseas.....	72
4 DISCUSSÃO.....	75
4.1 Erosão.....	76
4.2 Lesão de cárie	77
4.3 Alterações de coloração do elemento dental.....	78
4.4 Estomatites	79
4.4.1 Estomatite alérgica	79
4.4.2 Estomatite liqueinóide	79
4.4.3 Estomatite lúpica	80
4.4.4 Eritema multiforme.....	80
4.5 Úlceras.....	81
4.6 Infecção oportunista	81
4.7 Hemorragia intraoral.....	82
4.8 Hiperplasia gengival	83
4.9 Pigmentação	84
4.10 Alterações de fluxo salivar	85
4.10.1 Hipossalivação e xerostomia	85
4.10.2 Hipersalivação	85
4.11 Alterações de gosto.....	86
4.12 Parestesia e distonia.....	87
4.13 Halitose.....	87
4.14 Osteonecrose associada a fármacos	88
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	89
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91

1 INTRODUÇÃO

Reação adversa a medicamento (RAM), também conhecida como efeito indesejável ou doença iatrogênica, é um efeito nocivo, não intencional, que ocorre com doses de fármacos normalmente prescritas aos pacientes para profilaxia, diagnóstico, terapia ou modificação de funções fisiológicas, segundo definição da Organização Mundial da Saúde (OMS). A sobredose (overdose) intencional ou deliberada e o abuso de drogas são excluídos desse conceito (BARROS; BARROS, 2010)

Um grande número dos pacientes que se submete a algum tipo de tratamento odontológico, na maioria das vezes, está fazendo uso de ao menos um fármaco. Isso se torna mais frequente à medida que a idade dos pacientes aumenta, sendo que em pacientes com mais de 65 anos, faixa que compreende 13% da população, responsável por um terço dos fármacos prescritos, a presença da polifármacia torna-se mais evidente, gerando predisposições a alterações em todo organismo e, conseqüentemente, no sistema estomatognático (WANNMACHER; FERREIRA, 2007).

Nos Estados Unidos, 5 a 10 % das hospitalizações em idosos devem-se a efeitos adversos e, para cada dólar gasto na compra de medicamento, são necessários 1,33 dólar para tratar a morbidade ou mortalidade por efeitos adversos (BARROS; BARROS, 2010).

Por mais que as reações adversas com manifestações estomatológicas raramente possam levar o paciente à internação hospitalar ou ao risco de vida, é necessário compreender a extensão do problema. As reações adversas a fármacos podem ser consideradas como um dos principais fatores relacionados à mortalidade e à morbidade nos serviços de saúde. Em 1998, foram apontadas como a quarta causa mais frequente de morte nos Estados Unidos, depois do infarto do miocárdio, do câncer e de acidentes vasculares cerebrais. No ano de 1999, ocorreram mais de 100 mil mortes de pacientes hospitalizados por causas relacionadas ao uso de medicamentos (BARROS; BARROS, 2010).

Ante ao exposto, é válido ressaltar a importância da compreensão do assunto pelo cirurgião-dentista devido à frequência com que esses efeitos ocorrem. Por ser o profissional responsável pelo diagnóstico e, muitas vezes, do tratamento de patologias que acometem o sistema

estomatognático, o cirurgião-dentista necessita conhecer os efeitos adversos do uso de fármacos, para que assim seja possível realizar diagnósticos diferenciais entre esses efeitos e patologias verdadeiras.

Esta revisão abordará os principais efeitos adversos de fármacos com repercussão estomatológica, abrangendo as alterações encontradas nos elementos dentais tais como erosão, lesão de cárie e alterações de coloração; alterações na mucosa bucal como estomatite inespecífica, alérgica, liquenóide e lúpica, pigmentação, eritema multiforme, ulceração e necrose; infecção oportunista, hemorragia, hiperplasia gengival, alterações de fluxo salivar, alterações de gosto, parestesia e distonia, halitose e osteonecrose dos ossos maxilares.

É válido ressaltar que a conduta terapêutica eficaz é totalmente dependente de um correto diagnóstico e, para que isso aconteça, o problema deve ser investigado não somente embasado em conhecimentos anatomopatológicos, mas também tendo em vista alterações causadas pelo uso de fármacos, que quando não identificadas, muitas vezes, levam o paciente a fazer uso de mais fármacos, agravando o quadro.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Conhecer os principais efeitos adversos oriundos do uso de fármacos e suas repercussões estomatológicas.

1.1.2 Objetivos Específicos

Listar e detalhar as possíveis alterações estomatológicas decorrentes do uso de fármacos.

Agrupar os fármacos segundo a característica da alteração causada, tornando assim esta pesquisa uma ferramenta de uso prático para consultas e posteriores trabalhos para profissionais e estudantes em Odontologia.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Vários fármacos comumente utilizados na prescrição por médicos e cirurgiões-dentistas apresentam efeitos adversos que devem ser considerados quando o paciente relata alguma anormalidade não presente anteriormente à administração do mesmo. Deve-se ressaltar que a relação entre o tempo de uso e o efeito deve ser considerada, já que na grande maioria das vezes, os efeitos adversos são decorrentes do uso crônico do fármaco.

A literatura relata como mais prevalentes, as alterações relacionadas a alterações de fluxo salivar, ulcerações não-específicas, reações inflamatórias de mucosa, pigmentação tanto em mucosa quanto em tecido dental, disgeusia, halitose e aumento gengival (KALMAR, 2009).

Nesta revisão, as alterações decorrentes dos efeitos adversos do uso de fármacos serão divididas em alterações causadas em tecidos dentais e alterações causadas em tecidos moles.

2.1 Principais alterações causadas em tecidos dentais:

- 2.1.1 Erosão
- 2.1.2 Lesão de cárie
- 2.1.3 Alterações de coloração do elemento dental.

2.2 Principais alterações causadas em tecidos moles:

- 2.3 Estomatites – Sub-classificadas em:
 - 2.3.1 Inespecíficas, alérgicas, liquenóides, lúpicas e eritema multiforme.
- 2.4 Ulceração e necrose
- 2.5 Infecção oportunista
- 2.6 Hemorragia
- 2.7 Hiperplasia gengival
- 2.8 Pigmentação
- 2.9 Alterações do fluxo salivar
- 2.10 Alterações de gosto
- 2.11 Parestesia e distonia
- 2.12 Halitose
- 2.13 Osteonecrose relacionada a fármacos

2.1 Principais alterações nos tecidos dentais

Alguns fármacos e agentes químicos podem afetar a estrutura dental causando alteração na coloração dental, lesões em esmalte, dentina, cemento e aumento de sensibilidade dentinária (WANNMACHER; FERREIRA, 2007).

2.1.1 Erosão

Erosão dental é definida como a perda progressiva e irreversível de estrutura dental provocada por substâncias químicas, geralmente ácidas, em um processo livre da ação bacteriana (GANDARA; TRUELOVE, 1999).

A origem da erosão dental pode ter sua causa em fatores extrínsecos e intrínsecos. Os fatores extrínsecos incluem bebidas ácidas ou carbonatadas, alimentos ácidos, pastilhas cítricas, determinados fármacos, substitutos salivares, exposição excessiva ao cloro e exposição ocupacional a agentes corrosivos, tais como o vapor dos ácidos presentes em baterias. Os fatores intrínsecos, quando relacionados a fármacos, incluem fármacos que causam diminuição do tônus do esfíncter gastroesofágico (REN, 2001; BRANCO *et al.* 2008).

Fármacos de natureza ácida como pastilhas de vitamina C, aspirina ou anfetaminas, podem provocar erosão se estiverem em contato direto com os dentes no momento da ingestão. Drogas como o ecstasy e a cocaína, quando utilizadas de maneira tópica sobre os tecidos gengivais, provocam um padrão comum de desgaste nas superfícies anteriores dos dentes inferiores, que se estende até o primeiro pré-molar inferior (BRANCO *et al.* 2008).

Versões em pó de fármacos antiasmáticos, tais como o dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, salmeterol e sulfato de terbutalina têm um pH inferior a 5,5, sendo mais ácidos que as versões em aerosol. Pacientes asmáticos, que fazem uso desses fármacos em pó; apresentam, portanto, maior risco para a erosão dental (TREDWIN; SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2005).

Qualquer fármaco com potencial de provocar refluxo gastroesofágico pode fazer com que o ácido gástrico atinja a cavidade bucal, provocando erosão dental. Fármacos que causam diminuição do tônus do esfíncter gastroesofágico possuem, portanto, capacidade de ocasionar erosão dental devido à regurgitação do suco gástrico. Dentre esses, destacam-se os beta-adrenérgicos, serotonina, nitratos, bloqueadores de cálcio, colecistocinina, diazepam, glucagônio,

anticoncepcionais orais e fármacos com atividade emética quando utilizados por longos períodos. Gestantes e pacientes com problemas gastroesofágicos também podem apresentar erosão dental devido à regurgitação do suco gástrico. Ingestão de bebidas alcoólicas e o tabagismo também podem resultar em perda de estrutura mineral dos elementos dentais (TREDWIN; SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2005) (Tabela 1).

O tratamento para os pacientes que apresentam refluxo gastroesofágico geralmente inicia com a elevação da cabeça durante o sono, modificação da dieta, evitando alimentos condimentados ou gordurosos e o uso de antiácidos. Para os casos em que essas medidas não se mostrarem eficazes, encaminhamento médico deve ser realizado (GANDARA; TRUELOVE, 1999; TREDWIN; SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2005; WANNMACHER; FERREIRA, 2007).

Pacientes asmáticos que fazem uso de fármacos em pó devem ser aconselhados a enxaguar a boca com água imediatamente após fazer o uso da medicação. Estes pacientes devem ser incentivados a realizar cuidadosa higienização dos dentes, pelo menos duas vezes por dia, com um creme dental com flúor (TREDWIN; SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2005).

Tabela 1 - Fármacos e agentes químicos relacionados à erosão dental

Aspirina	Anfetaminas
Pastilhas de vitamina C	Beta-adrenérgicos
Propionato de fluticasona	Sulfato de terbutalina
Dipropionato de beclometasona	Salmeterol
Anticoncepcionais orais	Serotonina
Substitutos salivares	Colecistocinina
Bloqueadores de cálcio	Nitratos
Diazepam	Glucagônio
Alimentos ácidos	Álcool
Bebidas ácidas ou carbonatadas	Pastilhas cítricas
Ecstasy	Cocaína
Fumo	
Exposição à água de piscina com cloro	
Exposição ocupacional a agentes corrosivos	
Medicamentos com atividade emética	

FONTE: WANNMACHER; FERREIRA, 2007; BRANCO *et al.* 2008.

2.1.2 Lesão de cárie

Lesão cariosa é definida como a perda de tecido dental mineralizado por ação de ácidos produzidos pela ação das bactérias do biofilme dentário (PASSOS; FREITAS; SAMPAIO, 2008).

Lesões cariosas, quando provenientes do uso de fármacos, geralmente estão relacionadas ao conteúdo de açúcar (sacarose) presente em seus meios excipientes. A sacarose é um dos edulcorantes (adoçantes) mais empregados pela indústria farmacêutica. É utilizada por assegurar a estabilidade e as propriedades físicoquímicas e organolépticas dos produtos farmacêuticos. Propicia condições para que os fármacos fiquem livres de microrganismos e que se mantenham adequados para o consumo por mais tempo, além de torná-los palatáveis, favorecendo a adesão ao tratamento. Apresenta como características, possuir um baixo custo, não deixar gosto residual e ter ação conservante e antioxidante, além de melhorar a viscosidade nas formulações líquidas (BALBANI *et al.* 2006; PASSOS; FREITAS; SAMPAIO, 2008).

Kulkarni *et al.* (1993) apud Balbani *et al.* 2006 avaliaram as apresentações pediátricas líquidas de 499 medicamentos incluindo antitussígenos, antimicrobianos, analgésicos, antieméticos e antiparasitários. Observaram que 82% das formulações em xarope continham açúcar, o que contraindica seu uso por crianças diabéticas e favorece o aparecimento de cáries dentárias nos demais pacientes (BALBANI *et al.* 2006). A presença de açúcar é ainda encontrada em pastilhas para dor de garganta e tosse, vitaminas, comprimidos mastigáveis de antiácidos e agentes antifúngicos. Fármacos que induzem a hipossalivação também estão relacionados ao aumento de lesões cariosas devido à importante função que o fluxo salivar possui na prevenção a cárie (CIANCIO, 2004) (Tabela 2).

Pessoas em tratamento crônico com esses tipos de fármacos apresentam, portanto, uma maior predisposição à presença de cáries. Médicos e farmacêuticos devem, sempre que possível, garantir que o fármaco que o paciente irá usar esteja livre de açúcar e que, quando isso não for possível, o paciente receba as orientações necessárias. Como forma de tratamento, essas orientações ao paciente, tendo em vista a minimização e prevenção de novas lesões cariosas, baseiam-se na orientação da higienização após a administração do fármaco com um creme dental com flúor; administração junto às refeições, sempre que possível; uso de goma de mascar sem açúcar após o uso, devido à estimulação salivar; utilização do fármaco em forma de comprimido e a substituição do fármaco sempre que possível (CIANCIO, 2004; TREDWIN; SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2005; PASSOS; FREITAS; SAMPAIO, 2008).

Tabela 2 - Fármacos relacionados ao surgimento de lesões cariosas

Antitussígenos	Antimicrobianos
Analgésicos	Antieméticos
Antiparasitários	Xaropes
Pastilhas para dor de garganta	Vitaminas
Agentes antifúngicos	
Comprimidos mastigáveis de antiácidos	
Fármacos que contenham em seus meios excipientes açúcares	
Fármacos redutores do fluxo salivar	

FONTE: BALBANI *et al.* 2006; WANNMACHER; FERREIRA, 2007.

NOTAS: *Uso crônico

2.1.3 Alterações de coloração no elemento dental

Diversos fármacos possuem a capacidade de alterar a cor do elemento dental, sendo que a origem da pigmentação pode ser classificada em intrínseca ou extrínseca. Pigmentação intrínseca geralmente é permanente e ocorre quando o fármaco interfere na odontogênese; diferentemente da pigmentação extrínseca, que ocorre após o elemento dental irromper, é superficial e pode ser removida mediante limpeza profissional (TREDWIN; SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2005).

Alterações de coloração do elemento dental podem ocorrer tanto devido ao uso tópico de fármacos, como em decorrência do uso sistêmico em algumas fases do desenvolvimento dentário (NEVILLE *et al.* 2008).

O uso prolongado de soluções orais de sais ferrosos para o tratamento da anemia ferropriva tem sido associado à pigmentação extrínseca de coloração preta; que afeta, sobretudo, as superfícies oclusais dos elementos dentais. O tingimento da estrutura dental ocorre por contato direto, podendo ser prevenido pela administração com conta-gotas sobre a base da língua (WANNMACHER; FERREIRA, 2007).

A aplicação tópica de fluoreto estanhoso produz pigmentação negra reversível, afetando frequentemente superfícies labiais dos dentes anteriores e oclusais dos posteriores. A pigmentação é decorrente da combinação do íon estanhoso com sulfitos bacterianos e ocorre predominantemente em pessoas com má higiene oral e em áreas previamente afetadas pela doença cárie (NEVILLE *et al.* 2008).

Clorexidina é relatada, quando utilizada por longos períodos, como um agente causador de pigmentação extrínseca e de formação de cálculos dentais. É associada a manchas marrom-amareladas que envolvem, na grande maioria das vezes, a superfície interproximal próxima à margem gengival. Antissépticos como Listerine e sanguinarina também produzem pigmentação semelhante (WANNMACHER; FERREIRA, 2007).

A presença de flúor na água acima de 1,2 ppm causa alterações intrínsecas na superfície dentária, caracterizadas pelo surgimento de áreas com esmalte branco, opaco e sem brilho; que apresentam zonas de pigmentação amarela ou marrom-escuro. Essa condição é denominada fluorose dentária e sua severidade é resultado de doses de altas taxas de flúor durante períodos críticos do desenvolvimento dental, que se

encontram entre o segundo e terceiro anos de vida (NEVILLE *et al.* 2008).

O uso de tetraciclina, quando feito durante a calcificação dos elementos dentais, período que inicia por volta do 3º e 4º mês de gestação e em crianças com menos de oito anos de idade, causa pigmentação intrínseca de coloração amarelo-clara a marrom-escura e que, à luz ultravioleta, mostra uma fluorescência amarelo brilhante. O grau de alteração depende da época da administração, da dose e da duração do uso do fármaco. Homólogos da tetraciclina, também associados à pigmentação intrínseca do elemento dental, são a clortetraciclina (pigmentação marrom-acinzentada) e a oxitetraciclina (pigmentação amarelada) (ANDRADE *et al.* 2006).

Um derivado semissintético da tetraciclina, o hidrocloreto de minociclina, pode causar pigmentação intrínseca tanto em dentes em formação como nos completamente formados, sendo que a pigmentação pode ocorrer ainda na pele, unhas, esclerótica, conjuntiva, tireóide e ossos. Dentes completamente erupcionados, tipicamente revelam pigmentação cinza-azulada em três quartos da borda incisal, sendo o terço médio envolvido completamente. Raízes expostas de dentes erupcionados evidenciam uma pigmentação verde-escura, apesar de as raízes dos dentes em desenvolvimento serem negras. Ainda que as manchas cutâneas diminuam com a interrupção do medicamento, as manchas dentárias permanecem (REGEZI *et al.* 2000; NEVILLE *et al.* 2008). Devido à incorporação desses antibióticos ao esmalte e à dentina, hipersensibilidade pulpar pode estar presente devido a alterações estruturais nesses tecidos (WANNMACHER; FERREIRA, 2007).

Carvalho *et al.* (2000) apud Ribas *et al.* (2004), ainda citam que antiinflamatórios não-esteroidais derivados do ácido pirazolônico não devem ser prescritos às gestantes, pois possuem o poder de atravessar a barreira placentária, podendo alterar a pigmentação da coroa dos dentes decíduos e permanentes. Esses fármacos podem ocasionar hipoplasia do esmalte dental, devido a interferências durante o período de formação dental (RIBAS *et al.* 2004) (Tabela 3).

Tabela 3 – Fármacos e agentes químicos relacionados a alterações de coloração do elemento dental

Sais ferrosos	Hidrocloreto de minociclina
Fluoreto estanhoso	Clorexidina
Sanguinarina	Clortetraciclina
Oxitetraciclina	
Tetraciclinas*	
Flúor na água (acima de 1,2 ppm) **	
Antiinflamatórios não-esteroidais derivados do ácido pirazolônico***	

FONTE: REGEZI *et al.* 2000; RIBAS *et al.* 2004; ANDRADE *et al.* 2006; WANNMACHER; FERREIRA, 2007; NEVILLE *et al.* 2008.

NOTAS: * 3º e 4º mês de gestação e em crianças com menos de oito anos de idade; ** Segundo e terceiro anos de vida; *** Período gestacional

2.2 Principais alterações nos tecidos moles:

2.3 Estomatites – Subclassificadas em:

Inespecíficas, alérgicas, liquenóides, lúpicas e eritema multiforme.

2.3.1 Estomatite inespecífica

Define-se estomatite como qualquer processo inflamatório que acometa a cavidade oral. As lesões inflamatórias podem ter origem infecciosa, autoimune, traumática, neoplásica ou devido a reações adversas a fármacos (CONSTANTINO; MIZIARA, 2008).

Estomatites induzidas por fármacos apresentam-se sob as mais variadas formas. Clinicamente, essa condição caracteriza-se pela presença de eritema difuso da mucosa, presença de placas purpúricas, vesículas ou bolhas, erosões dolorosas e úlceras. Nos casos com características clínicas e/ ou etiologias específicas, é possível subclassificar a estomatite em: alérgica, liquenóide, lúpica e eritema multiforme (LASKARIS, 2004).

A estomatite pode resultar da utilização de fármacos antineoplásicos, por alergia ou pelo contato direto da mucosa com o fármaco (LOUREIRO *et al.* 2004).

Os antineoplásicos e quimioterápicos utilizados atualmente constituem uma causa comum de estomatite inespecífica generalizada (CHERUBINI *et al.* 1994). Quarenta por cento (40%) dos pacientes que usam quimioterápicos para o tratamento de câncer desenvolvem algum tipo de complicação bucal como resultado do tratamento. Os fármacos citotóxicos como o 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. Esse quadro frequentemente manifesta-se 4 a 7 dias após o início do tratamento quimioterápico e geralmente caracteriza-se por um eritema doloroso e generalizado (KANE; ZACHARCZENKO, 1993).

Metotrexato, agente utilizado para o tratamento de neoplasias e doenças reumáticas crônicas, como a artrite reumatóide, excreta-se na saliva, originando efeitos adversos orais dose-dependentes que incluem estomatite. Geralmente, após a suspensão do fármaco, ocorre remissão das lesões. Metotrexato associa-se ainda à ulceração oral, infecção por vírus herpes simples e candidíase oral. Imunodepressores e irradiação

para câncer também produzem reações semelhantes (WANNMACHER; FERREIRA, 2007) (Tabela 4).

O diagnóstico diferencial entre patologias verdadeiras e reações adversas a fármacos deve ser minuciosamente realizado, pois lesões orais também podem ser consequência indireta de anemia, trombocitopenia e imunodepressão causada por agentes antineoplásicos (WANNMACHER; FERREIRA, 2007).

O tratamento geralmente é paliativo, consistindo na maioria das vezes de bochechos com soluções antissépticas e anestésicos tópicos. Casos mais graves podem necessitar da prescrição adicional de analgésicos e antimicrobianos para a prevenção de infecções secundárias (LOUREIRO *et al.* 2004).

Tabela 4 - Fármacos relacionados à estomatite inespecífica

Antineoplásicos	Quimioterápicos
Metotrexato	5-fluorouracil
6-mercaptopurina	Clorambucil
Dexorubicina	Bleomicina

FONTE: KANE; ZACHARCZENKO, 1993; WANNMACHER; FERREIRA, 2007.

2.3.2 Estomatite alérgica

Reações alérgicas ocorrem localmente pelo contato da mucosa com um alérgeno ou decorrem da administração sistêmica de um fármaco (SMITH; BURTNER, 1994).

As lesões orais podem ser ulceradas ou erosivas. Ocorrem na gengiva, palato, mucosa bucal, lábios e língua, embora sejam os três últimos, os locais de maior ocorrência (ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

A reação inflamatória normalmente inicia-se com sintomas de queimação e formigamento, seguido de eritema e, geralmente, com a formação de vesículas. Esse tipo de reação geralmente surge entre o período de 24 horas a duas semanas após a administração do fármaco. As reações mais graves podem evoluir para ulcerações (LOUREIRO *et al.* 2004; ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

Quando as reações alérgicas apresentarem-se sistemicamente, os sinais mais frequentemente encontrados são o eritema difuso ou

erupções vesiculobolhosas em lábios, língua e mucosa bucal (WANNMACHER; FERREIRA, 2007).

Os fármacos comumente relacionados a reações alérgicas bucais são anestésicos, antibióticos, antissépticos, barbituratos, dentifrícios, enxaguatórios bucais, fenacetina, sulfonamidas e tetraciclina (SCULLY *et al.* 2009).

Eversole (1979) apud Loureiro *et al.* (2004), apresenta uma revisão sobre reações alérgicas bucais, citando as substâncias alergênicas mais comuns incluindo: medicamentos tópicos, antibióticos (especialmente penicilina), níquel, aditivos de colutórios e agentes flavorizantes presentes em dentifrícios (canela, timol, menta e mentol), sabões, látex, rinses e gomas de mascar (LOUREIRO *et al.* 2004) (Tabela 5).

A história médica do paciente é um importante fator para identificar os pacientes de risco, uma vez que reações alérgicas da cavidade oral são mais comuns em pacientes com relatos de processos alérgicos anteriores (TOSTI ; PIRACCINI; PELUSO, 1997).

O tratamento envolve a identificação do agente causal, sua suspensão e medidas paliativas, como melhoria da higiene oral e uso de anestésicos locais. Se os sintomas forem muitos intensos, administram-se anti-histamínicos ou anti-inflamatórios esteroidais (WANNMACHER; FERREIRA, 2007).

Tabela 5 - Fármacos e agentes químicos relacionados à estomatite alérgica

Anestésicos	Penicilina
Antissépticos	Barbituratos
Dentifrícios	Enxaguatórios bucais
Fenacetina	Sulfonamidas
Tetraciclina	Níquel
Aditivos de colutórios	Sabões
Látex	Rinses
Gomas de mascar	
Agentes flavorizantes (canela, timol, menta e mentol)	

FONTE: LOUREIRO *et al.* 2004, WANNMACHER; FERREIRA, 2007; SCULLY *et al.* 2009.

2.3.3 Estomatite liquenóide

Estomatites liquenóides ou liqueiniformes recebem essa denominação por sua semelhança com as estrias de Wickham, característica mais marcante do líquen plano, uma enfermidade sistêmica que pode acometer o paciente principalmente em dois sítios, pele e boca, ou associação de ambos. É considerada uma doença inflamatória crônica mucocutânea imunologicamente mediada (NETO; SOARES, 2006).

As características clínicas desse tipo de reação vão de estrias esbranquiçadas de aspecto reticular, placas, máculas eritematosas, erosões a eventuais ulcerações. As regiões mais acometidas são mucosa bucal e borda lateral de língua. O início da reação pode ocorrer dias a semanas após o início do uso dos fármacos (SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004; SUMAIRI *et al.* 2007).

Os fármacos mais comumente relacionados à estomatite liquenóide são os anti-hipertensivos, antimaláricos, ouro, inibidores da enzima conversora de angiotensina e os AINEs. Outras substâncias ocasionalmente relacionadas a esse tipo de estomatite são cloroquina, hidroxicloroquina, furosemida, clorpropamida, metildopa, penicilamina, fenotiazinas, propranolol, tetraciclina, tiazidas, tolbutamida, alopurinol, clorotiazida, estreptomicina e quinidina (WANNMACHER; FERREIRA, 2007; SUMAIRI *et al.* 2007; SCULLY, 2009) (Tabela 6).

Esses fármacos podem causar reações liquenóides indistinguíveis do líquen plano sendo, portanto, indispensável que se faça uma anamnese cuidadosa, buscando obter além de informações relacionadas ao uso de fármacos, algum indício de distúrbios emocionais, causa mais comum do surgimento da doença verdadeira (LOUREIRO *et al.* 2004).

No entanto, frente ao que foi exposto, alguns autores sugerem que reações liquenóides induzidas por fármacos apenas evidenciam uma fase latente do verdadeiro líquen plano ou amplificam uma desordem já existente, ao invés de induzir o início da doença (ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

As alterações causadas pelos fármacos regridem após sua suspensão. O tratamento inclui a identificação do agente causal, encaminhamento ao médico para uma possível mudança da medicação e, quando o quadro apresentar sintomatologia dolorosa ou o fármaco em uso não puder ser suspenso, pode-se fazer uso de corticosteróides tópicos (LOUREIRO *et al.* 2004; ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

Tabela 6 - Fármacos relacionados à estomatite líquenóide

Anti-hipertensivos	Antimaláricos
Inibidores da ECA	AINEs
Ouro	Cloroquina
Hidroxicloroquina	Furosemdia
Clorpropramida	Metildopa
Penicilamina	Fenotiazinas
Propranolol	Tetraciclina
Tiazidas	Tolbutamida
Alopurinol	Clorotiazida
Estreptomicina	Quinidina

FONTE: WANNMACHER; FERREIRA, 2007, SUMAIRI *et al.* 2007, SCULLY, 2009.

2.3.4 Estomatite Lúpica

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, de causa desconhecida e de natureza autoimune. Evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões. De etiologia não totalmente esclarecida, o desenvolvimento da doença está ligado à predisposição genética e fatores ambientais tais como luz ultravioleta e alguns medicamentos (BORBA *et al.* 2008).

Reações adversas medicamentosas semelhantes ao lúpus eritematoso sistêmico (LES) assemelham-se ao seu homônimo nos aspectos clínicos, histopatológicos e imunológicos. Essas reações medicamentosas crônicas e tardias podem afetar qualquer superfície mucosa, sendo os locais mais comuns, a região posterior da mucosa jugal e as bordas laterais da língua. Comumente as lesões são bilaterais e simétricas. Caracteristicamente, desenvolvem-se em pessoas sem histórico de doença reumática sistêmica (NEVILLE *et al.* 2008; GREENBERG; GLICK, 2008).

Clinicamente, as lesões orais de LES induzido por fármacos podem simular lesões de líquen plano erosivo, com áreas irregulares de eritema ou bordas ulceradas com estrias radiantes ceratóticas. Essas lesões podem afetar o palato, mucosa bucal, tecido gengival e alveolar. A raridade do líquen plano no palato duro pode ser um fator útil para se

chegar ao diagnóstico final LES induzido por fármacos (KALMAR, 2009).

A base do mecanismo patológico pode possuir base imunogenética, sendo que os pacientes afetados apresentam algumas das características imunológicas do clássico LES. Alguns fármacos induzem uma reação sistêmica positiva para anticorpos antinucleares e, com menor frequência, uma síndrome semelhante ao lúpus eritematoso. Nesse último caso, embora haja comprometimento de múltiplos órgãos, é rara a presença de doença renal e do sistema nervoso central, comuns no lúpus eritematoso convencional (SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004; AMARAL; MIRANDA; PIRES, 2009).

Mais de 70 agentes foram implicados em causar lúpus induzido por fármacos. Os fármacos de maior risco são a procainamida e a hidralazina, com incidências de, aproximadamente, 20% para a primeira e 5 a 8% para a segunda (GREENBERG; GLICK, 2008). O risco de desenvolvimento de doença similar a lúpus com outros fármacos é muito menor. Quinidina é considerada um fármaco de risco moderado, enquanto que a sulfasalazina, clorpromazina, penicilamina, metildopa, carbamazepina, acebutalol, isoniazida, captopril, propiltiuracil, minocilina, anticonvulsivantes, sulfonamidas e beta-bloqueadores são considerados fármacos de risco relativamente baixo (SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004; GREENBERG; GLICK, 2008) (Tabela 7).

Lesões orais crônicas geralmente regridem após a suspensão do fármaco agressor, porém, como forma de tratamento, o uso de corticosteróides tópicos pode, às vezes, ser necessário para a completa resolução. No entanto, a terapia com corticosteróides mostrou-se ineficiente nos casos da não suspensão do fármaco desencadeador. Se a interrupção do fármaco for contraindicada, podem ser estabelecidos cuidados paliativos (NEVILLE *et al.* 2008).

Tabela 7 - Fármacos relacionados à estomatite lúpica

Procainamida	Hidralazina
Quinidina	Sulfasalazina
Clorpromazina	Penicilamina
Metildopa	Carbamazepina
Acebutalol	Isoniazida
Captopril	Propiltiuracil
Mincilina	Anticonvulsivantes
Sulfonamidas	Beta-bloqueadores

FONTE: SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004; GREENBERG; GLICK, 2008; SCULLY, 2009.

2.3.5 Eritema multiforme

Eritema multiforme é uma reação imunológica mucocutânea geralmente observada após infecções virais, tendo como causa mais comum, a infecção pelo herpes vírus simples. No entanto, casos associados ao tratamento medicamentoso também tem sido documentados (MACHADO *et al.* 1997).

Metade dos casos não tem causa conhecida, enquanto que o restante é causado por fármacos, infecções, imunoterapia, ou enfermidades (ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

Apenas 4% dos casos de eritema multiforme são associados ao uso de fármacos, porém desses, 80% evoluem para a síndrome de Stevens-Johnson, forma grave de eritema multiforme que apresenta envolvimento extenso de pele, olhos e genitais (LOUREIRO *et al.* 2004; ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

Lesões orais aparecem, normalmente, junto a lesões cutâneas em, aproximadamente, 70% dos casos dos pacientes com eritema multiforme. Em alguns casos, a mucosa bucal é o local predominante ou único da doença (GREENBERG; GLICK, 2008).

O diagnóstico é essencialmente clínico e pode apresentar dificuldades para se realizar a diferenciação entre eritema multiforme, estomatite viral, pênfigo, necrólise e bolhas subepiteliais (LOUREIRO *et al.* 2004).

Os sinais clínicos aparecem como lesões mucocutâneas e simétricas. Os sintomas incluem febre, mal-estar, mialgia, artralgia e, eventualmente, vômitos. Como sinais específicos, o paciente passa a

apresentar erupções mucocutâneas agudas, envolvimento da pele, sobretudo palmas das mãos e solas dos pés, caracterizando-se por extensas áreas de descamação. Vesículas e ulcerações da pele geralmente estão presentes (LOUREIRO *et al.* 2004; WANNMACHER; FERREIRA, 2007; SUMAIRI *et al.* 2007; ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

O envolvimento bucal é comum e é caracterizado por uma erupção eritematosa vesiculobolhosa simétrica. Existe uma tendência ao envolvimento dos lábios e de formação de crostas após a erupção da lesão (LOUREIRO *et al.* 2004).

Os fármacos mais comumente relacionados ao eritema multiforme são os antimaláricos, penicilina, barbitúricos, alopurinol, carbamazepina, AINEs, fenitoína e sulfonamidas. Outros fármacos, também relacionados são a clindamicina, tetraciclina, clorpropamida, codeína, salicilatos, bloqueadores H₂, cefaclor, rifampicina, isoniazida e metildopa (LOUREIRO *et al.* 2004; WANNMACHER; FERREIRA, 2007; SCULLY, 2009) (Tabela 8).

Para o tratamento, inicialmente o fármaco deve ser imediatamente suspenso. As lesões orais tendem a regredir dentro de 14 dias e a higiene deve ser melhorada com o uso de clorexidine 0,2% (ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

Casos leves podem ser tratados sintomaticamente, apenas com bochechos com soluções anestésicas e uma dieta líquida ou macia. Reações mais graves geralmente respondem bem à administração sistêmica de corticosteróides necessitando, por vezes, internação hospitalar (GREENBERG; GLICK, 2008).

Tabela 8 - Fármacos relacionados ao eritema multiforme

Antimaláricos	Barbitúricos
Alopurinol	Carbamazepina
AINEs	Penicilina
Fenitoína	Sulfonamidas
Clindamicina	Tetraciclina
Clorpropamida	Codeína
Salicilatos	Bloqueadores H ₂
Cefaclor	Rifampicina
Isoniazida	

FONTE: LOUREIRO *et al.* 2004, WANNMACHER; FERREIRA, 2007; SCULLY *et al.* 2009.

2.4 Ulceração e necrose

Ulceração é definida como uma violação do epitélio bucal, que deixa exposta terminações nervosas na base da lâmina do epitélio. Necrose pode ser definida como o estado de morte de um tecido ou parte dele em um organismo vivo. Nos casos de ulceração, o grau de dor é variável e sua presença está frequentemente relacionada à ingestão de alimentos apimentados ou cítricos (ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

Fármacos tanto de uso sistêmico, como de utilização tópica, podem provocar o aparecimento de lesões ulceradas na mucosa bucal. 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 (AMARAL; MIRANDA; PIRES, 2009).

Um grande número de fármacos é potencialmente cáustico quando mantido por um longo período na boca. A aspirina e fármacos psicoativos como clorpromazina e promazina são exemplos bem documentados de fármacos cáusticos que lesionam os tecidos bucais devido ao uso incorreto (NEVILLE *et al.* 2008).

Necrose em boca devido ao uso da aspirina não é rara. Geralmente ocorre devido à tentativa do paciente em aliviar dor decorrente de problemas bucais, por deixar o fármaco em contato sobre a região afetada. O tecido torna-se esbranquiçado podendo, dependendo da gravidade, deixar a área dolorosa e sangrante (LOUREIRO *et al.* 2004; NEVILLE *et al.* 2008).

Os fármacos mais relacionados a essa condição são os agentes citotóxicos, agentes imunossupressores, alendronato, nicorandil e AINEs como, por exemplo, a indometacina e a fenilbutazona (SCULLY *et al.* 2009) (Tabela 9).

O tratamento visando aliviar a sintomatologia dolorosa pode ser realizado por meio de bochechos de clorexidina 0,2%, corticosteróides tópicos e da aplicação de spray de benzdaminina ou nitrato de prata sobre as úlceras. Os fatores etiológicos devem ser removidos (SCULLY *et al.* 2009).

Tabela 9 - Fármacos e agentes químicos relacionados à ulceração e à necrose

Aspirina	Indometacina
Fenóis	Peróxido de hidrogênio
Violeta genciana	Cloreto de potássio
Sulfato de cobre	Fluoxetina
Fenilbutazona	Nitrato de prata
Ácidos e álcalis fortes	Perborato de sódio
Isoproterenol	Permanganato de potássio
Cresol	Clorpromazina
Agentes citotóxicos	Promazina
Agentes imunossupressores	AINEs
Nicorandil	Alendronato

FONTE: WANNMACHER; FERREIRA, 2007; NEVILLE *et al.* 2008; SCULLY *et al.* 2009.

2.4.1 Ulcerações decorrentes do uso contínuo do fármaco

Alguns fármacos podem causar ulcerações decorrentes de seu uso contínuo; em especial, o paracetamol, barbitúricos, fenacetina, pirazolonas, sulfonamidas e tetraciclina (ABDOLLAHI; RADFAR, 2003) (Tabela 10).

Tabela 10 - Ulcerações decorrentes do uso contínuo do fármaco

Paracetamol	Barbitúricos
Fenacetina	Pirazolonas
Sulfonamidas	Tetraciclina

FONTE: ABDOLLAHI; RADFAR, 2003.

2.4.2 Ulcerações decorrentes do uso de fármacos citotóxicos

Fármacos citotóxicos ou citostáticos, também conhecidos como antineoplásicos, são fármacos utilizados no tratamento de neoplasias malignas e estão entre os mais frequentemente relacionados a ulcerações bucais (SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004).

O conhecimento do cirurgião-dentista sobre esse tipo de reação adversa é de extrema importância, pois lesões ulceradas aumentam o risco de infecção local e sistêmica, comprometem a função oral e interferem no tratamento antineoplásico, podendo levar, por vezes, a sua interrupção (SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004; SANTOS, 2009).

Os regimes quimioterápicos, especialmente lesivos, são os que envolvem metotrexato, 5-fluorouracil, doxorubicina, melfalan, mercaptopurina ou bleomicina (SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004) (Tabela 11).

Descamação generalizada e ulceração podem surgir dentro de alguns dias após o início da terapia, sendo que para o tratamento da dor, muitas vezes é necessária terapia opióide e / ou alteração ou cessação dos agentes quimioterápicos. Segundo Sonis apud Greenberg e Glick (2008) o uso de fármacos anti-inflamatórios pode ser útil para minimizar a ulceração relacionada a alguns agentes quimioterápicos; pois, segundo o autor, como a reação inflamatória precede a ulceração, esses anti-inflamatórios impediriam o início do processo que culminaria com a ulceração (GREENBERG; GLICK, 2008).

Tabela 11 - Ulcerações relacionadas a farmacos citotóxicos

Metotrexato	5-fluorouracil
Doxorubicina	Melfalan
Mercaptopurina	Bleomicina

FONTE: SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004.

2.4.3 Ulcerações semelhantes a ulcerações aftosas

Afta também denominada estomatite aftosa, caracteriza-se por áreas de erosão, com rompimento do tecido epitelial e exposição do tecido conjuntivo, em qualquer local da cavidade bucal. Geralmente ocasiona reação inflamatória de intensidade leve ou moderada associada à dor, por expor o tecido conjuntivo e suas terminações nervosas em contato direto com o meio bucal (SARAL *et al.* 2005).

Ulcerações semelhantes a úlceras aftosas, quando relacionadas ao uso de fármacos, estão associadas ao lauril sulfato de sódio, beta-bloqueadores como o labetalol, alendronato, captopril, nicorandil, alguns anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) mofetil ou sirolimus, inibidores da protease, tacrolimus e sulfonamidas. Mesmo existindo

relações claras entre esses fármacos e as úlceras decorrentes de seu uso, o exato mecanismo patogênico envolvido nessas reações ainda é incerto (FEMIANO *et al.* 2005) (Tabela 12).

O tratamento visando minimizar o desconforto do paciente pode ser realizado por meio do uso de antissépticos como o gluconato de clorexidina, analgésicos, anestésicos e anti-inflamatórios tópicos (SCULLY, 2009).

Tabela 12 - Ulcerações semelhantes a ulcerações aftosas

Lauril sulfato de sódio	Alendronato
Captopril	Nicorandil
AINEs	Mofetil
Sirolimus	Inibidores da protease
Tacrolimus	Sulfonamidas
Beta-bloqueadores (labetalol)	

FONTE: SCULLY, 2009.

2.4.4 Ulcerações repetidas em um mesmo local

As lesões ulcerativas repetidas em um mesmo local podem estar localizadas na boca ou podem estar associadas a lesões em outros locais que apresentem mucosas, podendo manifestar-se como úlceras, bolhas, manchas eritematosas ou erosões superficiais. Inicialmente, as lesões são solitárias, mas com repetidas exposições ao agente causador, podem tornar-se múltiplas (SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004).

Essas ulcerações podem ser causadas por anestésicos, antibióticos, antissépticos, barbitúricos, gomas de mascar, cosméticos, materiais dentários, dentifrícios, enxaguatórios bucais, fenacetina, sulfonamidas ou tetraciclinas (SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004) (Tabela 13).

O diagnóstico diferencial deve ser realizado atentamente, pois úlceras e erosões podem ser uma manifestação final comum de um amplo número de condições. Essas condições incluem danos epiteliais decorrentes de trauma, lesões por líquen plano, penfigóide ou pênfigo, danos devido a defeitos no sistema imune como, por exemplo, o HIV, leucemia, infecções pelo vírus herpes simples, tuberculose, sífilis,

câncer, defeitos nutricionais e algumas doenças gastrointestinais (SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004).

O número, a persistência, o formato, as características das bordas da úlcera e a aparência de sua base, devem ser examinados para o correto diagnóstico. As úlceras devem sempre ser examinadas quanto à presença de áreas endurecidas (firmes à palpação), o que pode ser indicativo de malignidade. A menos que a causa seja indubitavelmente local, uma avaliação física geral é indicada, a procura especialmente de lesões mucocutâneas, linfadenopatias ou febre (SCULLY *et al.* 2009).

O tratamento inclui, sempre que possível, a remoção do agente etiológico, remoção de qualquer agente traumático, prescrição de bochechos de clorexidina a 0,2%, manutenção de uma boa higiene oral, uso de enxaguatório bucal ou spray de benzidamina, cauterização química com nitrato de prata para pequenas ulcerações, aplicação de solução de lidocaína tópica ou o uso de carboximetilcelulose diretamente sobre as úlceras (ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008; SCULLY *et al.* 2009).

Tabela 13 – Fármacos e agentes relacionados a ulcerações repetidas em um mesmo local

Anestésicos	Antibióticos
Anti-sépticos	Barbitúricos
Gomas de mascar	Cosméticos
Materiais dentários	Dentifrícios
Enxaguatórios bucais	Fenacetina
Sulfonamidas	Tetraciclina

FONTE: SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004.

2.5 Infecção oportunista

São doenças que se aproveitam do estado de debilidade das defesas do organismo para causar dano, que em indivíduos em estado normal, ao contrário, não aconteceriam (LITTLE *et al.* 2008).

Muitos tipos de terapia sistêmica podem alterar a flora oral e, portanto, predispor a boca à infecção bacteriana ou fúngica. Fármacos que causam redução do fluxo salivar também podem desencadear o início de infecções orais (ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

Fármacos que levam à depressão do sistema imunológico, seja com finalidade terapêutica ou devido ao seu efeito adverso, podem determinar infecções na cavidade oral por bactérias (geralmente bacilos gram-negativos), fungos ou vírus (WANNMACHER; FERREIRA, 2007).

Os fármacos mais comumente relacionados à candidíase bucal são os antineoplásicos, imunossupressores, antimicrobianos de amplo espectro, quando utilizados por longos períodos, fármacos redutores do fluxo salivar, corticosteróides (incluindo inalatórios), omeprazol e contraceptivos orais (AMARAL; MIRANDA; PIRES, 2009) (Tabela 14).

As lesões fúngicas por candidíase apresentam-se sob as formas pseudomembranosa aguda, atrófica aguda e atrófica crônica. A lesão mais característica consiste em numerosas placas brancas e aveludadas, presentes em toda cavidade bucal. Destacam-se com alguma dificuldade e deixam a base eritematosa ou sangrante. Na candidíase atrófica aguda, a mucosa apresenta-se eritematosa e dolorosa, incluindo a da língua. A forma crônica caracteriza-se por mucosa eritematosa e indolor sob próteses dentárias (ARAÚJO *et al.* 2005; WANNMACHER; FERREIRA, 2007).

Pacientes em tratamento antineoplásico apresentam uma maior propensão ao desenvolvimento de infecções oportunistas, sendo que a mais prevalente é a infecção por *Candida albicans*. Essa infecção pode causar sensação dolorosa, queimação, alterações de paladar e intolerância a certos alimentos, especialmente frutas cítricas e pratos apimentados. Outros tipos de infecções também estão presentes nesses tipos de pacientes, sendo que erupções recorrentes pelo vírus herpes simples (HSV) também são de relativa frequência. Infecções bacterianas bucais podem aparecer acompanhadas por sinais típicos de tumefação, eritema e febre (LITTLE *et al.* 2008).

O manejo da candidíase consiste na aplicação tópica de fármacos antifúngicos, sobretudo agentes imidazólicos, como o miconazol,

clotrimazol e butoconazol. Revisores recomendam a profilaxia ao invés do tratamento farmacológico e apontam a necessidade de novos estudos com maior poder metodológico. Em pacientes asmáticos, que desenvolvem candidíase pelo uso de corticosteróides inalatórios, deve ser estimulado o bochecho com água após a inalação. Higiene oral cuidadosa deve ser mantida em pacientes submetidos à quimioterapia para diminuir microrganismos da cavidade bucal e, conseqüentemente, o risco de infecção secundária e estomatites (ARAÚJO *et al.* 2005; WANMACHER; FERREIRA, 2007).

Tabela 14 – Fármacos e agentes químicos relacionados a infecções oportunistas

Antimicrobianos de amplo espectro	Fenacetina
Quininas	Tolbutamida
Antineoplásicos	Imunossupressores
Sais de ouro	Trimetadiona
Barbitúricos	Cloranfenicol
Indometacina	Fenotiazinas
Fenitoína	Carbamazepina
Fármacos que reduzem o fluxo salivar	Sulfas
Contraceptivos orais	Omeprazol
Corticosteróides*	

FONTE: WANMACHER; FERREIRA, 2007; SCULLY *et al.* 2009; AMARAL; MIRANDA; PIRES, 2009.

NOTAS: Incluindo corticosteróides inalatórios.

2.6 Hemorragia intraoral

Hemorragia pode ser definida como a perda de sangue dos vasos sanguíneos. Hemorragia intraoral é associada a fármacos que causam trombocitopenia, alteram a coagulação ou interferem com a integridade vascular. No entanto, a maioria dos episódios de hemorragia ocorre como resultado de uma diminuição no número de plaquetas (trombocitopenia) (HULISZ, 2004; WANNMACHER; FERREIRA, 2007).

Trombocitopenia pode apresentar-se clinicamente com o surgimento de petéquias. São comumente encontradas, quando em boca, na mucosa palatal, sendo descritas como pequenos pontos de sangramento. Para o diagnóstico deve ser realizado contagem de plaquetas e o levantamento da história medicamentosa do paciente (HULISZ, 2004). As manifestações bucais decorrentes do uso de anticoagulantes podem ocorrer tanto como sangramento gengival, quanto como equimoses extensas ou hematomas em todas as partes da mucosa bucal. As lesões são assintomáticas e de coloração vermelho-escura (LASKARIS, 2004).

Os principais fármacos que alteram a hemostasia são a heparina, aspirina e a varfarina (ARAUJO *et al.* 2005).

Alguns pacientes apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de hemorragia intraoral. Pacientes portadores de doença cardiovascular e que estão em terapia com aspirina em longo prazo apresentam redução na capacidade de agregação plaquetária. Pacientes que estão em terapia em longo prazo com antibióticos podem ter uma redução na síntese vitamina K, responsável pela produção dos fatores de coagulação II, VII, IX, e X. Isso ocorre porque os antibióticos reduzem a capacidade da flora intestinal para sintetizar a vitamina K, o que pode causar potenciais problemas hemorrágicos com o seu uso prolongado. O álcool tem a propensão para reduzir a vida útil das plaquetas, o que também pode favorecer a presença de potenciais problemas de sangramento (HULISZ, 2004).

Pacientes em tratamento para a prevenção secundária de acidente vascular encefálico, trombose venosa profunda, doença cardíaca, embolia pulmonar e tromboembolismo podem estar fazendo uso de anticoagulantes como a heparina e varfarina, e antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico, ticlopidina e clopidogrel (HULISZ, 2004; WANNMACHER; FERREIRA, 2007) (Tabela 15).

Varfarina interfere com a síntese hepática de vitamina K. Pacientes que fazem o seu uso devem ser cuidadosamente monitorados

nos seus fatores de coagulação, razão de normalização internacional (RNI) e tempo de protrombina (TP) (D'AMATO-PALUMBO, 2012).

Segundo Araujo *et al.* (2005) e Wannmacher e Ferreira (2007) a causa e os fármacos associados à hemorragia oral são :

Tabela 15 - Fármacos relacionados à hemorragia intraoral

Mecanismo	Fármacos
Anticoagulação	Heparina, Varfarina
Antiagregação plaquetária	Ácido acetilsalicílico, Ticlopidina, Clopidogrel, Sulfimpirazona , Dipiridamol.
Trombocitopenia	Quinino, Quinidina, Sulfonamidas, Diuréticos, Tiazídicos, Alopurinol, Agentes antineoplásicos, Metildopa, Fenitoína, Barbitúricos, Anfotericina B, Sais de ouro, Heparina, Fenilbutazona, Tetraciclina, Ácido acetilsalicílico (uso crônico), Paracetamol, Cloranfenicol
Fragilidade capilar	Corticosteroides (uso crônico).
Redução da síntese da Vitamina K	Terapia em longo prazo com antibióticos

FONTE: ARAÚJO *et al.* 2005; WANNMACHER; FERREIRA, 2007.

Esses fármacos, quando usados concomitantemente a procedimentos odontológicos cruentos, podem aumentar o risco de sangramento. Pesquisas apontam que mesmo esses pacientes, na realização de extração dentária, a incidência de sangramentos não mudou entre grupos controle e de pacientes anticoagulados que apresentavam o tempo de protrombina 2 vezes maiores que o normal (RNI entre 1,5 e 2,0); níveis esses, que oferecem segurança para procedimentos dentários de rotina. Hemostasia local realizada com esponja de gelatina e suturas múltiplas, mesmo sem a suspensão do tratamento anticoagulante, mostrou ser uma medida eficiente para a prevenção de hemorragias (ARAÚJO *et al.* 2005; WANNMACHER; FERREIRA, 2007).

D'Amato-Palumbo (2012) recomenda que para pacientes em tratamento com varfarina que estejam em um nível terapêutico de RNI

menor ou igual a 3,5, a terapia com varfarina não precisa ser modificada ou alterada para exodontias simples, como as de um único elemento dental. No entanto, relata que mesmo nos casos em que o RNI estiver situado na faixa de 3 a 3,5 ou em valores superiores aos citados, tanto para procedimentos cirúrgicos simples, assim como para os complexos, deve-se consultar com um médico para considerar as opções de controle do sangramento (D'AMATO-PALUMBO, 2012).

Quando o risco de sangramento é grande, as medidas hemostáticas podem incluir o uso de irrigante hemostático contendo uma solução de trombina, esponja de gelatina absorvível, cola de fibrina autóloga, bochechos com ácido tranexâmico pré-operatório, utilização de vasoconstritores presentes nos anestésicos locais, uso de técnicas cirúrgicas menos traumáticas, suturas eficientes, bolsas de gelo e/ou uma combinação dessas medidas (D'AMATO-PALUMBO, 2012).

2.7 Hiperplasia gengival

O termo hiperplasia gengival medicamentosa é definido, por grande parte da literatura, como um crescimento anormal dos tecidos gengivais secundário ao uso de fármacos sistêmicos. O termo é impróprio, pois nem o epitélio nem as células do interior do tecido conjuntivo apresentam hiperplasia ou hipertrofia. O aumento de volume gengival deve-se à produção de uma quantidade aumentada de matriz extracelular, predominantemente de colágeno, com variados graus de inflamação crônica. Portanto, vários autores descrevem a alteração como um aumento gengival associado a fármacos ou sobrecrecimento gengival (NEVILLE *et al.* 2008; ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

O aumento de volume da gengiva traduz-se por uma hiperplasia fibrosa, de aspecto lobulado, firme e indolor a apalpação, com pouca ou nenhuma inflamação. A presença de tecido firme é um fator que distingue o aumento gengival causado fármacos do edema causado por inflamação ou por infiltrado leucêmico (LASKARIS, 2004; LOUREIRO *et al.* 2004).

Nos estágios iniciais, o aumento da gengiva é caracterizado por crescimento indolor da papila interdental que surge após 1 a 3 meses da utilização do fármaco e que, posteriormente, estende-se para as margens gengivais vestibular e lingual (ABDOLLAHI; RADFAR, 2003; HULISZ, 2004; NEVILLE *et al.* 2008; AMARAL; MIRANDA; PIRES, 2009).

Em geral, o aumento do volume gengival desenvolve-se dentro de alguns meses do início da terapia medicamentosa. Normalmente é generalizado, sendo mais proeminente na face vestibular da região anterior de maxila e de mandíbula (LASKARIS, 2004; ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

O crescimento do tecido gengival pode continuar por cerca de um ano e, nos casos mais graves, como nos casos do uso da fenitoína, pode chegar 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 bucal inadequada (LOUREIRO *et al.* 2004; HULISZ, 2004).

Casos de aumento gengival secundário ao uso de fármacos possuem semelhança tanto clínica como histopatológica, sugerindo um mecanismo de ação comum. Como todos os fármacos relacionados ao aumento gengival inibem o influxo de cálcio através das membranas plasmáticas, acredita-se que por alterar o nível intracelular de cálcio,

esses fármacos possam diminuir a atividade da colagenase, resultando em excesso de síntese de colágeno e proliferação fibroblástica no interior da gengiva (LOUREIRO *et al.* 2004).

Uma maior propensão ao surgimento do aumento do volume gengival ocorre quando o fármaco é utilizado por crianças, especialmente em adolescentes. Não existe predileção por sexo ou raça (NEVILLE *et al.* 2008).

Está associado ao tratamento com anticonvulsivantes como a fenitoína (Seymour e Jacobs, 1992), imunossuppressores como a ciclosporina (Seymour e Jacobs, 1992), antagonistas dos canais de cálcio como nifedipino (Fattore *et al.*, 1991), verapamil (Pernu *et al.*, 1989), diltiazem (Bowman *et al.*, 1988), anlodipina (Ellis *et al.*, 1993), anfetaminas e contraceptivos orais. Em casos isolados, outros fármacos tem sido relatados como agentes causadores de aumento gengival. Esses incluem eritromicina (Valsecchi e Cainelli, 1992), ácido valpróico (Syrjanen e Syrjanen, 1979), fenobarbital (Gregoriou *et al.*, 1996) e vigabatrina (Katz *et al.*, 1997) (HULISZ, 2004; SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004) (Tabela 16).

Segundo Neville *et al.* (2008), dos fármacos relacionados a tal condição uma associação consistente tem sido observada somente com a fenitoína (50%), ciclosporina (25%) e nifedipina (25%). No restante, a prevalência é muito baixa ou a associação é fraca ou desprezível. Já para Abdollahi, Rahimi e Radfar (2008), a taxa de prevalência dessa condição tem sido relatada a variar de 10% a 50% para fenitoína; 8% a 70% para a ciclosporina, e 0,5% a 83% para nifedipina.

A fenitoína (Dilantina), fármaco utilizado no tratamento de pacientes comprometidos por crises de epilepsia, há muito tempo tem sido relacionado a tal efeito adverso. Embora o mecanismo de ação pela qual a fenitoína ocasione hiperplasia gengival não esteja totalmente esclarecido, ocorre em cerca de metade dos pacientes que fazem seu uso (LOUREIRO *et al.* 2004).

Ciclosporina tem sido associada à hiperplasia gengival grave em 30% dos pacientes transplantados renais. Juntamente a esse, nifedipina é freqüentemente prescrita para pacientes transplantados para reduzir os efeitos nefrotóxicos da ciclosporina e, assim, um efeito aditivo sobre os tecidos gengivais é normalmente observado (LOUREIRO *et al.* 2004; SPOLARICH, 2006; WANNMACHER; FERREIRA, 2007).

Antagonistas dos canais de cálcio como nifedipina, verapamil, diltiazem nitrendipino, anlodipino, utilizados para o tratamento da hipertensão e angina, mesmo quando utilizados de forma isolada, também tem sido implicados no surgimento do aumento gengival. No

entanto, o maior número de casos relacionados a esse grupo de fármacos diz respeito à nifedipina. Formas mais leves e em menor frequência tem sido relacionados aos anticonvulsivantes fenobarbital, primidona, ácido valpróico, vigabatrina e a anfetaminas. Esses efeitos são dose-dependentes e apresentam regressão lenta; em média 4 meses após a suspensão do fármaco (SPOLARICH, 2006; WANNMACHER; FERREIRA, 2007).

A severidade do aumento do volume gengival é correlacionado com irritantes gengivais, tais como cálculo dental, imperfeições em restaurações dentárias, placa dental, respiração bucal e não, geralmente, com a duração da terapia ou dosagem. Minucioso controle da placa bacteriana, antes do início e durante a terapia medicamentosa, são medidas preventivas contra o aumento de volume gengival. Variações de fármacos e de fatores genéticos devem ser considerados (ABDOLLAHI; RADFAR, 2003; LOUREIRO *et al.* 2004; HULISZ, 2004).

Dos fármacos citados, a ciclosporina parece ser a que menos responde à instituição de um programa de higiene oral rigoroso; no entanto, mesmo com o seu uso, a eliminação da inflamação gengival resulta em uma melhora clínica considerável (NEVILLE *et al.* 2008). A incidência de crescimento gengival pelo uso de contraceptivos não é rara e resolve-se quando a terapia com o fármaco é suspensa (ABDOLLAHI; RADFAR, 2003).

O tratamento inclui a descontinuação do regime terapêutico, mudança de medicação, gengivectomias e implementação dos procedimentos de higiene bucal. Deve-se estimular o método de escovação intrassulcular e limpeza interdental. Consultas mensais nos primeiros seis meses de tratamento e trimestrais após esse período tem sido eficazes na prevenção (ABDOLLAHI; RADFAR, 2003; LOUREIRO *et al.* 2004; WANNMACHER; FERREIRA, 2007).

Após a instalação do aumento gengival, agentes farmacológicos não são geralmente eficazes em revertê-la. Em casos de intenso comprometimento, com distúrbio de função ou prejuízo estético importante, a erradicação do excesso gengival continua sendo o tratamento de escolha. Isso pode ser conseguido através de gengivectomias, técnicas quimio-cirúrgicas, eletrocirurgia ou pelo uso de laser de dióxido de carbono. Geralmente o tratamento cirúrgico apresenta melhores resultados, embora a recorrência seja comum na ausência de estrita higiene oral (LOUREIRO *et al.* 2004; NEVILLE *et al.* 2008 ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

Bochechos com clorexidina são aplicados pós-operatoriamente e, em 10 a 14 dias, iniciam-se medidas mecânicas de higiene oral (WANNMACHER; FERREIRA, 2007).

A descontinuação do fármaco agressor pelo médico do paciente frequentemente leva à parada e, possivelmente, a alguma regressão do aumento gengival. Mesmo a substituição de um fármaco por outro pode ser benéfica. Se o responsável do paciente ou o paciente permite a substituição do fármaco, a ciclosporina pode ser substituída por tacrolimo, fenitoína por carbamazepina ou ácido valpróico, e nifedipina por uma das várias diidropiridinas não associadas potencialmente com hiperplasia gengival. Evidências preliminares sugerem que a administração de ácido fólico sistêmico ou tópico possa inibir ou reverter o crescimento tecidual em alguns pacientes. A fenitoína induz deficiência de folato, fato que pode justificar o uso da terapia com ácido fólico. Além disso, vários autores documentaram significativa resolução da hiperplasia gengival medicamentosa associada com ciclosporina após um curto período do uso da terapia com metronidazol ou azitromicina. Embora os mecanismos não sejam claros, parece que esses antibióticos apresentam a capacidade de inibir a proliferação de fibras colágenas durante a sua atividade antimicrobiana. A azitromicina também pode ser benéfica na resolução da hiperplasia gengival relacionada com a nifedipina e a fenitoína (HULISZ, 2004; LOUREIRO *et al.* 2004; NEVILLE *et al.* 2008; ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

Se qualquer alteração no esquema terapêutico do paciente é tentada, é importante permitir um prazo entre 6 a 12 meses para verificar uma possível resolução do crescimento gengival, antes de optar pela decisão do tratamento cirúrgico (ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

A realização de um diagnóstico rápido e preciso é de grande importância, pois o aumento gengival firme e fibroso também pode ser encontrado em várias síndromes hereditárias, assim como nos casos de leucemia (LOUREIRO *et al.* 2004).

Tabela 16 - Fármacos relacionados ao aumento do volume gengival

Fármacos comumente relacionados ao aumento do volume gengival

Fenitoína	Ciclosporina
Nifedipino	Verapamil
Diltiazem	Anlodipina
Contraceptivos orais	Felodipina
Lacidipina	

Fármacos ocasionalmente relacionados ao aumento do volume gengival

Eritromicina	Anfetaminas
Vigabatrina	Cetoconazol
Ácido valpróico	Fenobarbital
Lítio	Primidona
Sertralina	

FONTE: HULISZ, 2004; SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004; SPOLARICH, 2006; WANNMACHER; FERREIRA, 2007; ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008.

2.8 Pigmentação

Pigmentação é definida como a formação ou acúmulo de pigmentos nos tecidos. As pigmentações podem ser de natureza fisiológica, assim como patológica, de origem exógena ou endógena. Pigmentações exógenas geralmente resultam da implantação traumática de materiais como o amálgama e o grafite, enquanto que pigmentações endógenas são provenientes ou da destruição das células vermelhas do sangue ou da produção aumentada de melanina (GAETA *et al.* 2002; LOUREIRO *et al.* 2004).

Pigmentação da mucosa bucal pode ocorrer devido à estimulação direta dos melanócitos, deposição de metabólitos pigmentados e pela deposição de materiais exógenos introduzidos acidentalmente. Embora existam hipóteses, o mecanismo exato de pigmentação dos tecidos por muitos fármacos ainda é incerto (GAETA *et al.* 2002).

As manifestações clínicas das pigmentações relacionadas ao uso de fármacos variam. A coloração varia de marrom a negra, sendo ainda, que a maioria dos agentes produz uma melanose difusa da pele e das superfícies mucosas. Outros, porém, podem causar um padrão único. As mulheres são mais sensíveis ao aumento da pigmentação, mas provavelmente isso decorre da interação com hormônios sexuais (NEVILLE *et al.* 2008; SCULLY *et al.* 2009).

Alterações pigmentares tem sido associadas ao uso de fenolftaleína, minociclina, tranquilizantes, fármacos antimaláricos, estrogênio, agentes quimioterápicos e alguns fármacos utilizados no tratamento de pacientes com AIDS (NEVILLE *et al.* 2008) (Tabela 17).

Alguns padrões de pigmentação são mais característicos, podendo ser agrupados da seguinte forma:

2.8.1 Pigmentação linear ao longo da borda da gengiva

Metais pesados como o chumbo, mercúrio e bismuto, quando ingeridos ou inalados por longos períodos de tempo ou em quantidades suficientes, podem causar uma pigmentação linear ao longo da borda da gengiva de coloração cinza ou preta (Tabela 17). Essa 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 locais. Atualmente, não são utilizados de forma terapêutica, apesar de ainda ocorrer exposição ocupacional. Os sintomas sistêmicos de toxicidade incluem alterações comportamentais, distúrbios

neurológicos e dor intestinal (LOUREIRO *et al.* 2004; GREENBERG; GLICK, 2008; SCULLY *et al.* 2009).

2.8.2 Pigmentações localizadas em palato duro

A manifestação clássica da pigmentação intraoral, geralmente associada a fármacos utilizados para o tratamento da malária, é uma pigmentação negro-azulada limitada ao palato duro. É proveniente do uso de medicamentos antimaláricos como a cloroquina, hidrocloroquina, quinidina e quinacrina ou por tranquilizantes como a clorpromazina (Tabela 17). Fármacos tidos como antimaláricos são ainda utilizados para o tratamento de outras doenças como, por exemplo, artrite reumatóide, lúpus eritematoso e outras doenças do colágeno (LASKARIS, 2004; NEVILLE *et al.* 2008).

A coloração devido ao uso de antimaláricos varia de amarela, pelo uso da mepacrina, ao azul-enegrenado, pelo uso da amodiaquina. A ingestão desses fármacos pode, ocasionalmente, causar ainda uma melanose marrom difusa da pele e das superfícies mucosas (NEVILLE *et al.* 2008; SCULLY *et al.* 2009).

O uso prolongado de minociclina resulta em pigmentação óssea verde-escura, que quando vista através da mucosa oral translúcida, cria uma pigmentação cinza-azulada. A apresentação mais comum inclui uma banda linear acima da gengiva inserida vestibular, próximo à junção mucogengival com uma ampla zona de pigmentação no palato duro (NEVILLE *et al.* 2008).

2.8.3 Pigmentação da pele perioral

Melasma ou cloasma é uma dermatose comum que cursa com alteração da cor da pele normal, resultante da hiperatividade melanocítica, que afeta, geralmente, as regiões perioral e periorbital (GREENBERG; GLICK, 2008; MIOT *et al.* 2009).

Clinicamente caracteriza-se por manchas acastanhadas localizadas preferencialmente na face, embora possa acometer também região cervical, torácica anterior e membros superiores. Seu surgimento pode ser relacionado à gravidez, fatores genéticos, hormonais, cosméticos, endocrinopatias, foto exposição e ao uso de fármacos (MIOT *et al.* 2009).

Os fármacos comumente envolvidos são os contraceptivos orais, sendo que quando a pigmentação for induzida por esses, esse tipo de

pigmentação tende a não envolver com sua suspensão (MIOT *et al.* 2009; AMARAL; MIRANDA; PIRES, 2009) (Tabela 17).

2.8.4 Pigmentação relacionada a fármacos quimioterápicos

A pigmentação relacionada a quimioterápicos é mais comumente relacionada ao uso de doxorubicina, bussulfano, ciclofosfamida ou 5-fluorouracila (Tabela 17). Caracteristicamente resulta em uma melanose marrom difusa da pele e das superfícies mucosas (NEVILLE *et al.* 2008; ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

2.8.5 Pigmentação relacionada à terapia para HIV

Apresentam aumento de pigmentação por melanina devido ao uso da zidovudina (AZT), clofazimina ou cetoconazol (Tabela 17). Pacientes que fazem uso de zidovudina podem apresentar lesões maculares circunscritas ou difusas na mucosa oral (NEVILLE *et al.* 2008; AMARAL; MIRANDA; PIRES, 2009).

O estrogênio, agentes quimioterápicos e medicamentos utilizados no tratamento de pacientes com AIDS, podem resultar em uma melanose marrom difusa da pele das superfícies mucosas. Qualquer superfície mucosa pode-se mostrar envolvida, porém a gengiva inserida e a mucosa jugal, são mais frequentemente afetadas. O padrão e a aparência do envolvimento da mucosa oral são semelhantes àqueles vistos na pigmentação racial (NEVILLE *et al.* 2008; ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

O uso da fenolftaleína como laxante foi associado a numerosas e pequenas áreas bem circunscritas de hiperpigmentação da pele e da mucosa oral. Outra condição, por vezes presente, é a língua negra pilosa que, quando relacionada a fármacos, tem como fator predisponente o uso de antibióticos (ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008; NEVILLE *et al.* 2008) (Tabela 17).

A história da alteração pigmentar, assim como a investigação quanto ao histórico familiar, uso de fármacos, duração, coloração e distribuição das lesões, são fatores importantes para realizar-se o diagnóstico diferencial. Doenças como a doença de Addison, síndrome de Peutz-Jegher, incontinência pigmentar, doença de Albright, neurofibromatose, neoplasias, como por exemplo, o melanoma maligno ou de Kaposi, dentre outras, produzem pigmentação na mucosa. O clínico sempre deve estar atento às alterações pigmentares de origem

racial e também quanto à presença de nevos e de máculas melanocíticas (ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

Geralmente não é necessário nenhum tipo de tratamento, pois as alterações causadas são resolvidas dentro de semanas a meses quando a terapia farmacológica é suspensa. No entanto, em alguns casos, a pigmentação pode vir a tornar-se permanente (ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

Tabela 17 – Fármacos e agentes químicos relacionados à pigmentação da mucosa

Pigmentação linear ao longo da borda da gengiva	
Metais pesados	Chumbo
Mercúrio	Bismuto
Pigmentação localizada em palato duro	
Fármacos antimaláricos	Mínociclina
Quinidina	Quinacrina
Tranquilizantes (Clorpromazina)	
Pigmentação da pele perioral	
Anticoncepcionais	
Pigmentação relacionada a fármacos quimioterápicos	
Dozorrubicina	Bussulfano
Ciclofosfamida	5-fluorouracila
Pigmentação relacionada à terapia para HIV	
Zidovudina (AZT)	Clofazimina
Cetoconazol	
Outros agentes relacionados à pigmentação	
Fenolftaleína	Amálgama
Clorexidina	Fumo/ tabaco
Antibióticos	

FONTE: NEVILLE *et al.* 2008; ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008; SCULLY, 2009.

2.9 Alterações do fluxo salivar

As alterações de fluxo causadas por fármacos podem ser tanto pela redução da quantidade do fluxo salivar (hipossalivação) assim como pelo aumento da quantidade do fluxo salivar (hipersalivação ou sialorréia) (OLEINISKI, 1999).

A saliva desempenha um importante papel na manutenção da saúde oral, assim como de todo organismo. Exerce função protetora através de uma ação de limpeza, bem como através da ação antimicrobiana de vários componentes salivares tais como mucina, histatinas, lisozima, lactoferrina e através da função de determinados anticorpos para uma variedade de microorganismos encontrados no hospedeiro (ABDOLLAHI; RADFAR, 2003, ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008). Possui ação tamponante de substâncias ácidas, participa no controle da infecção, aumenta o sentido do gosto, torna mais fácil a deglutição, proporciona conforto bucal, participa do processo de digestão, confere lubrificação, participa da manutenção da integridade da mucosa e do reparo dos tecidos moles, atua na manutenção do equilíbrio ecológico, na interferência na aderência bacteriana, na função antibacteriana, na função antifúngica, na função antiviral e na manutenção da integridade dental (OLEINISKI, 1999).

A saliva é produzida pelas glândulas parótidas, submandibulares, sublinguais e por centenas de glândulas salivares menores distribuídas por toda a boca (OLEINISKI, 1999).

2.9.1 Hipossalivação e xerostomia

Hipossalivação e xerostomia são dois termos que estão frequentemente relacionados à diminuição do fluxo salivar, sendo, muitas vezes, citados erroneamente como sinônimos na literatura (OLEINISKI, 1999).

Hipossalivação é definida como uma efetiva diminuição do fluxo salivar, portanto, é um sinal. Xerostomia é definida como a sensação (subjativa) de secura oral, portanto, é um sintoma, e não uma doença. Está frequentemente associada à desidratação do organismo (OLEINISKI, 1999).

Estima-se que cerca de 25% da população, em geral, apresenta queixa de boca seca ou sintomas associados. Entre as pessoas com mais de 65 anos, 40% apresentam a mesma queixa e, em alguns estudos, com pacientes deste mesmo perfil, a prevalência variou entre 13 a 18%. Para pacientes que vivem em lares para idosos, a prevalência chegou a 60%.

É notório que a maior prevalência é encontrada em idosos, porém isso advém do maior uso de fármacos e susceptibilidades a doenças e não, como se pensava antigamente, por causa da idade. 15% dos adultos de todas as idades, como os da faixa dos 18 aos 24 anos, queixam-se de boca seca (OLEINISKI, 1999).

Manifestações bucais decorrentes da diminuição do fluxo salivar são primariamente resultado da diminuição das funções de lubrificação e proteção da saliva. Incluem principalmente o aparecimento de lesões cáries, lesões por abrasão e erosão, doença periodontal, redução da retenção de próteses dentais removíveis, predisposição a infecções orais e a patologias da mucosa oral. Com a diminuição da quantidade de saliva, a inspeção da cavidade bucal revela alterações em toda mucosa além de uma profunda alteração do ecossistema oral. A mucosa jugal pode apresentar-se seca, atrófica, fissurada, sem elasticidade e com úlceras. Durante a exploração oral com luvas, separadores, abridores de boca e o espelho clínico podem aderir-se a mucosa. Roletes de algodão colocados na boca do paciente são retirados secos devido à sequidade. A língua pode apresentar-se seca, com rachaduras, lobulações, dor, sensibilidade a temperos, diminuição da sensação gustativa além da sensação de queimação e ardência. Os lábios geralmente apresentam sequidade, descamação, fissuras e inclusive crostas. As gengivas frequentemente perdem seu brilho característico e apresentam gengivite (OLEINISKI, 1999).

As principais causas de redução do fluxo salivar são relacionadas a fármacos, enfermidades, radioterapia e desidratação (OLEINISKI, 1999). Outras causas incluem doença enxerto x hospedeiro, deficit nutricional, obstrução das glândulas salivares, neoplasia, desidratação - como nos casos de diabetes mellitus, diabetes insípida e hiperparatireoidismo; e hábitos comuns, tais como tabagismo e uso do álcool, inclusive em bochechos, entre outros (OLEINISKI, 1999; SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004; SCULLY, 2009).

Mais de 500 fármacos foram relacionados à sensação de secura na boca, que está frequentemente, mas nem sempre, associada à hipofunção das glândulas salivares (NEVILLE *et al.* 2008). Esses efeitos podem atuar tanto de maneira central assim como de maneira direta sobre as glândulas salivares (OLEINISKI, 1999).

Os principais grupos de fármacos responsáveis pela redução do fluxo salivar são os com atividade citotóxica, anticolinérgica, simpatomimética e diurética. Outros fármacos também relacionados incluem os antagonistas dos receptores alfa utilizados para o tratamento de retenção urinária, anfetaminas, anticolinérgicos, antidepressivos

(agonistas da serotonina, ou noradrenalina e / ou bloqueadores recaptação da serotonina), anti-histamínicos, agentes anti-enxaqueca, antipsicóticos tais como fenotiazinas, inibidores de apetite, atropínicos, benzodiazepínicos, hipnóticos, opióides e medicamentos de abuso, broncodilatadores, citocinas, citotóxicos, descongestionantes, diuréticos, inibidores da bomba de prótons, antagonistas dos receptores muscarínicos para o tratamento de bexiga hiperativa, inibidores da protease, radioiodo, retinóides, relaxantes da musculatura esquelética, antiparkinsonianos e anti-hipertensivos (ABDOLLAHI; RADFAR, 2003; SCULLY, 2003; SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004; WANNMACHER; FERREIRA, 2007; SCULLY, 2009) (Tabela 18).

Conhecer as causas da ocorrência da xerostomia e da hipossalivação, assim como seus valores normais de fluxo, são informações indispensáveis para realização de protocolos clínicos e diagnósticos. Considera-se que taxas menores que 0,1 ml/min para a saliva total em repouso e de 0,5 ml/min para saliva total estimulada, são indicativas de hipofunção das glândulas na maioria das pessoas. Essas taxas de fluxo são obtidas através de um método de quantificação da produção da saliva chamado sialometria (OLEINISKI, 1999).

É importante destacar que alguns pacientes, com queixa de boca seca e que não possuem nenhuma evidência de redução fluxo ou de desordem salivar; possam, na verdade, ter no aspecto psicogênico, a razão para o seu problema (SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004).

O tratamento da hipossalivação induzida por fármacos inicia na realização de uma análise exaustiva dos fármacos em uso pelo paciente. É necessário aliviar os sintomas e sinais clínicos dos pacientes. Pode-se recorrer à colaboração do médico que prescreveu a medicação. Ele poderá decidir se um ou mais fármacos podem ser removidos, substituídos ou alterados em sua posologia, sem alterar, no entanto, a saúde geral do paciente (OLEINISKI, 1999).

De maneira geral o tratamento inicia com a hidratação, de modo que a ingestão de líquidos deve ocorrer durante todo o dia. Deve ser recomendado que se evite bebidas que contenham açúcar ou cafeína. Para os pacientes que apresentam secura noturna que interfere no sono, pode ser orientado, visando obter um alívio parcial do problema, o uso de umidificadores no dormitório. Substitutos salivares, antigamente chamados de saliva artificial e hoje, lubrificantes bucais, podem ser utilizados para aliviar os sinais e sintomas. Esses substitutos contem os mesmos eletrólitos da saliva natural, porém poucas vezes com suas proteínas e mucoproteínas protetoras (OLEINISKI, 1999).

Estímulos salivares locais também podem auxiliar na redução do desconforto. Esses estímulos incluem estímulo mastigatório, que pode ser realizado por meio de uma alimentação que requeira mastigação mais vigorosa, uso de chiclete mentolado com xilitol ou parafina e a introdução de objetos inertes na cavidade bucal, como, por exemplo um pequeno botão, cubos de gelo, etc. Estímulos gustativos podem ser realizados através de frutas cítricas, pastilhas e alimentos com sabor azedo; no entanto, o paciente deve ser orientado sobre a possibilidade de erosão dental (OLEINISKI, 1999).

Tratamento farmacológico também pode ser realizado, porém sua indicação é somente para os pacientes que possuam um parênquima salivar funcional. Em geral, são utilizadas as substâncias parassimpaticomiméticas como o cloridrato pilocarpina, betanecol e cevimelina. O cloridrato de pilocarpina tem se mostrado como um estimulante salivar seguro e eficaz em pacientes com hipossalivação. É empregado na dose de 5mg por via oral, 3 a 4 vezes por dia, provendo alívio que dura de 6 a 10 horas. Pode-se iniciar com 2 mg e titular a dose, pois a resposta individual é variável. No entanto, esse fármaco também apresenta efeitos adversos que incluem aumento da secreção das glândulas exócrinas do organismo como as sudoríparas, lacrimais, do trato urogenital, gástricas, intestinais, pancreáticas e mucosas do trato respiratório. Efeitos secundários potencialmente graves como aumento da frequência cardíaca e pressão arterial são infrequentes. Betanecol também pode ser administrado na dose de 25 mg, que pode ser aumentada até 50 mg, por via oral, 3 vezes por dia. Cloridrato de cevimelina, outro agente colinérgico, recentemente liberado pelo FDA (Food and Drug Administration – USA) para uso em pacientes com hipossalivação, pode ser utilizado na dose de 30 mg, 3 vezes por dia (OLEINISKI, 1999; SILVA *et al.* 2008; ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

Tabela 18 - Fármacos relacionados com a redução do fluxo salivar e/ou xerostomia

Simpatomimética	Diuréticos
Antagonistas alfa receptores	Anticolinérgicos
Retinóides	Antipsicóticos
Atropínicos	Inibidores da protease
Citotóxicos	Iodo radioativo
Anfetaminas	Hipnóticos
Antiparkinsonianos	Anti-histamínicos
Agentes anti-enxaqueca	Broncodilatadores
Anti-hipertensivos	Inibidores de apetite
Benzodiazepínicos	Descongestionantes
Opióides e medicamentos de abuso	Citocinas
Inibidores da bomba de prótons	
Relaxantes da musculatura esquelética	
Antidepressivos (agonistas da serotonina, ou noradrenalina e / ou bloqueadores recaptção da serotonina)	

FONTE - SCULLY, 2003; SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004; WANNMACHER; FERREIRA, 2007; ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008; SCULLY, 2009.

2.9.2 Hipersalivação

É necessário, para uma melhor compreensão do assunto, diferenciar dois termos diretamente relacionados ao aumento da quantidade de saliva na cavidade bucal.

2.9.2.1 Incontinência salivar

Incontinência salivar é definida pela presença de saliva além da margem dos lábios. É causada, tanto por aumento do fluxo salivar (sialorréia) que não pode ser compensado pela deglutição, quanto por um controle inadequado da musculatura bucal e facial em pacientes com disfunção da deglutição (sialorréia secundária) ou por anormalidades neuromusculares e anatômicas (SCULLY, 2009).

2.9.2.2 Hipersalivação

Também chamada de sialorréia ou ptialismo, é definida como a condição de aumento do fluxo salivar (SCULLY, 2009).

Hipersecreção salivar geralmente é causada por fatores fisiológicos tais como gravidez ou menstruação precoce; fatores locais, como a dentição, lesões inflamatórias orais; alimentação; intubação nasogástrica; envenenamento por metais pesados; doença raiva, estímulo vagal ou por fármacos (ABDOLLAHI; RADFAR, 2003; NEVILLE *et al.* 2008).

A condição de aumento do fluxo salivar é incomum, sendo que apenas alguns fármacos podem induzir hipersalivação para um grau clinicamente significativo (FREUDENREICH, 2005; ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008). Pode ocorrer sob o uso de agentes colinérgicos e anticolinesterásicos; sendo o segundo, a principal causa da hipersalivação. Os principais grupos de fármacos que estão claramente associados com a sialorréia são os antipsicóticos, lítio, agonistas colinérgicos diretos e indiretos utilizados no tratamento da demência do tipo Alzheimer e miastenia gravis e, particularmente, a clozapina. Sialorréia também está presente nos casos de envenenamento por mercúrio inorgânico, sulfato de cobre e tálio, da exposição a inibidores irreversíveis da acetilcolinesterase (inseticidas), e por alguns outros fármacos tais como a ioimbina e alguns antibióticos (SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004; WANNMACHER; FERREIRA, 2007; ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008; NEVILLE *et al.* 2008) (Tabela 19).

O tratamento da sialorréia induzida por fármacos muitas vezes é apenas sintomático, sendo projetado para diminuir as quantidades de saliva que podem ser deglutidas. A maioria das abordagens farmacológicas visa reduzir o tônus colinérgico tanto sistemicamente, através do uso de anticolinérgicos orais relacionados à atropina, ou mais localmente, através de aerossóis de ipratrópio de aplicação sublingual. Emplastos de clonidina aumentam a atividade adrenérgica, podendo também ser utilizados para esse fim terapêutico. Toxina botulínica tipo A, com injeção guiada por ultrassom, aplicada nas glândulas parótidas e submandibulares, pode ser utilizada para tratar casos refratários (SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004; FREUDENREICH, 2005; ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

Dor e inchaço nas glândulas salivares, entre outros efeitos adversos, podem mostrar-se presentes em decorrência da terapia

medicamentosa para o tratamento da hipersalivação (ABDOLLAHI; RADFAR, 2003).

Tanto a incontinência salivar como a hipersalivação, merecem atenção e conhecimento do clínico para o correto manejo dos pacientes afetados. Impactos significativos sobre o convívio social, no que se refere a possíveis situações embaraçosas, culminam muitas vezes no isolamento do indivíduo. Psicologicamente, a estigmatização é comum e, clinicamente, devido à incapacidade de manejar a secreção salivar, as pessoas afetadas estão sob maior risco de laceração cutânea, infecção e aspiração (SCULLY, 2009).

Tabela 19 - Fármacos e agentes químicos relacionados à hipersalivação

Anticolinesterásicos	Agentes colinérgicos
Antipsicóticos (Clozapina)	Antibióticos (gentamicina)
Lítio	Ioimbina
Mercúrio inorgânico	Sulfato de cobre
Tálio	
Inibidores irreversíveis da acetilcolinesterase (inseticidas)	

FONTE: SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004; WANNMACHER; FERREIRA, 2007; NEVILLE *et al.* 2008; ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008; SCULLY, 2009.

2.10 Alterações de gosto

Alterações no paladar incluem perda completa (ageusia), distorção (disgeusia) e diminuição (hipogeusia). As alterações gustativas causadas por fármacos são as causas mais comuns das alterações no paladar e são normalmente temporárias (AMARAL; MIRANDA; PIRES, 2009).

A maioria dos casos de disgeusia é produzida por uma desordem sistêmica subjacente ou associada a essa; ou por tratamento radioterápico na região de cabeça e pescoço. Traumas, tumores ou inflamação dos nervos periféricos do sistema gustativo, infecções respiratórias superiores, neoplasmas do SNC, paralisia de Bell, herpes-zoster do gânglio geniculado, isquemia e infarto do tronco cerebral e agentes farmacológicos são as causas implicadas no surgimento dos distúrbios gustativos (NEVILLE *et al.* 2008).

A anamnese deve incluir sempre a avaliação dos fármacos atuais e a história médica do paciente. O diagnóstico de disgeusia é subjetivo e identificável por alterações de gosto doce, salgado, amargo, ácido e metálico (ABDOLLAHI; RADFAR, 2003).

Fármacos agem por interferir com o fluxo ou composição química da saliva, ou por afetar a função do receptor gustativo ou de transdução de sinal (SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004).

Aproximadamente 200 substâncias são conhecidas por produzir distúrbios no paladar, sendo que a alteração mais frequente é a disgeusia. Os compostos sulfidríla, presentes em fármacos ou em outros agentes químicos, são uma causa comum para este tipo de distúrbio gustativo (FEMIANO *et al.* 2005; NEVILLE *et al.* 2008; ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

Fármacos tais como agentes antitireoidianos, aurotiomalato, aztreonam, baclofeno, metronidazol, calcitonina, cilazapril, captopril, agentes citotóxicos, griseofulvina, lítio, penicilamina, procarbazona, rifampina, vimblastina, vincristina, estimulantes do SNC, AINES, inalantes respiratórios, adesivos cutâneos com nicotina, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), antibióticos beta-lactâmicos, biguanidas, clorexidina, opiáceos, inibidores da protease anti-HIV, dicitrato bismutato de tripotássio, tetraciclina, claritromicina, lansoprazol, terbinafina, pentamidina intravenosa e isotretinoína podem causar algum grau de perda ou alteração do paladar (SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004; NEVILLE *et al.* 2008; SCULLY, 2009) (Tabela 20).

Penicilamina causa perda parcial ou total do paladar em muitos pacientes, sendo esse efeito relacionado com a dose administrada. Essa alteração é reversível dentro de um período de oito a dez semanas, ou então a terapia é descontinuada. Aproximadamente 4% dos pacientes tratados com inibidores da enzima conversora de angiotensina apresentam disgeusia. Gosto salgado alterado é uma queixa freqüente associada ao captopril, sendo que a extensão da disgeusia induzida por esse fármaco parece estar relacionada à dose, função renal e pode ser agravada pelo hábito de fumar. Griseofulvina sistêmica pode alterar o gosto de certos alimentos para um gosto profundamente ruim. O efeito piora gradualmente durante o tempo que o paciente faz o uso do fármaco. Além disso, o efeito pode demorar alguns meses a desaparecer depois que o fármaco é retirado (SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004; FEMIANO *et al.* 2005; ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

Pacientes podem queixar-se de gosto metálico associado ao envenenamento por cobre, mercúrio inorgânico, bismuto ou chumbo, bem como com o uso de cloranfenicol e clorexidina. O detergente lauril-sulfato de sódio, componente comum em dentifrícios, altera o gosto para o sabor doce e acentua para o sabor ácido (WANNMACHER; FERREIRA, 2007).

Fármacos, por vezes prescritos por cirurgiões-dentistas, que podem alterar o sentido gustativo são metronidazol, baclofen e a clorexidina (CIANCIO, 2004).

Geralmente não é necessário tratamento específico, pois distúrbios do paladar tendem a ser autolimitantes e reversíveis dentro do período compreendido entre dois a três meses, mesmo com a continuação da terapia. Porém, em alguns casos, os efeitos persistem e requerem terapia específica para aliviar os sintomas. Segundo autores, tratamentos que inibem distorções sensoriais requerem reativação bioquímica da inibição do receptor ou inativação de um estímulo inadequado ao receptor gustativo. Esses agentes incluem antagonistas dopaminérgicos, ácido gama-aminobutírico, bloqueadores dos canais de cálcio, alguns anestésicos locais orais e antiarrítmicos. Há evidências preliminares de que o ácido alfa-lipóico pode melhorar a disgeusia, pelo menos nos casos idiopáticos (FEMIANO; SCULLY; GOMBOS, 2002; SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004; ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

Tabela 20 - Fármacos e agentes químicos relacionados à alteração gustativa

Agentes antitireoidianos	Aurotiomalato
Aztreonam	Baclofeno
Biguanidas	Calcitonina
Captopril	Cilazapril
Metronidazol	Penicilamina
Inibidores da protease	Agentes citotóxicos
Griseofulvina	Lítio
Rifampina	Vimblastina
Estimulantes do SNC	Isotretinoína
Inalantes respiratórios	Cobre
Antibióticos beta-lactâmicos	Clorexidina
Dicitrato bismutato de tripotássio	Opiáceos
Claritromicina	Lansoprazol
Terbinafina	Chumbo
Pentamidina intravenosa	Bismuto
Mercúrio inorganico	Cloranfenicol
Adesivos cutâneos com nicotina	Vincristina
Lauril-sulfato de sódio	AINEs
Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA)	

FONTE: CIANCIO, 2004; SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004; WANNMACHER; FERREIRA, 2007; NEVILLE *et al.* 2008; ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008.

2.11 Parestesia e distonia

Alguns fármacos podem, devido a alterações relacionadas aos seus efeitos adversos, afetar tanto a sensibilidade quanto a motricidade das estruturas faciais.

Para melhor compreensão, o assunto será dividido em (2.11.1) fármacos relacionados a neuropatias trigeminais e em (2.11.2) fármacos relacionados a movimentos faciais involuntários.

2.11.1 Fármacos relacionados a neuropatias trigeminais:

Neuropatias trigeminais podem ser definidas como um grupo heterogêneo de doenças, cuja manifestação clínica é a presença de dormência na região facial (TWARDOWSCHY *et al.* 2007).

Alguns fármacos podem induzir alterações relacionadas ao nervo trigêmio resultando em alterações de sensibilidade, tais como parestesia (distúrbio em que o paciente acusa sensações anormais de formigamento, picada ou queimadura, não causadas por um estímulo externo ao corpo), hipoestesia (perda ou diminuição de sensibilidade em determinada região do organismo) ou anestesia (ausência ou perda de um ou mais tipos de sensibilidade). Essas condições de alteração de sensibilidade podem surgir após o uso de interferon alfa (Read *et al.*, 1995), acetazolamida, labetalol, sultiamo, vincristina (McCarthy e SKILLINGS, 1992), mefloquina (Watt-Smith *et al.*, 2001) e a alguns inibidores da protease (Scully e Diz, 2001). Recentemente essa condição tem-se relacionado com a vacinação contra a hepatite B e, embora tendo um pequeno grau de neurotoxicidade, anestésicos como a articaína e a prilocaína também tem sido relatados como agentes capazes de causar alterações relacionadas à sensibilidade (Haas e Lennon, 1995) (MAILLEFERT *et al.*, 1997; SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004, MELO, 2011) (Tabela 21).

Tabela 21 – Fármacos relacionados a neuropatias trigeminais

Interferon alfa	Acetazolamida
Labetalol	Sultiamo
Vincristina	Mefloquina
Inibidores da protease	Prilocaína
Vacina contra a hepatite B	Articaína

FONTE: MAILLEFERT *et al.*, 1997; SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004.

2.11.2 Fármacos relacionados a movimentos faciais involuntários

Alguns fármacos e drogas ilegais podem induzir hiperatividade motora nas estruturas faciais.

Essas substâncias produzem uma resposta motora que é melhor classificada como uma síndrome extrapiramidal não-especificada (EPS) (ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

Respostas EPS tem tipicamente três apresentações: distonia (reações que se caracterizam por movimentos anormais, tais como contrações tônicas involuntárias dos músculos esqueléticos produzindo posturas anormais, torções ou contrações repetitivas), acatisia (caracterizada por sentimentos de inquietação interna que se manifesta na incapacidade da pessoa por ela atingida de se manter quieta) e parkinsonismo (tremor, rigidez e acinesia, que se mostra como uma lentidão em iniciar tarefas motoras e fadiga ao realizar atividades que exigem movimentos repetitivos) (CLARK; RAM, 2007; ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008; SCULLY, 2009).

Geralmente são causadas por doença extrapiramidal tal como atetose, ou por fármacos como, por exemplo, fenotiazinas, tricíclicos, contraceptivos orais, metoclopramina, butirofenonas e antipsicóticos (JIMENEZ-JIMENEZ *et al.*, 1997; SCULLY, 2009) (Tabela 22).

Quando um fármaco induz a uma reação distônica EPS, geralmente são envolvidos os músculos da cabeça, face e mandíbula. Ocorrem então caretas, espasmos, tiques ou trismo. A literatura traz, como os mais relacionados a essa condição, os fármacos antipsicóticos. Além desses, vários antieméticos bloqueadores dos receptores de dopamina tem sido associados com distonia tardia, um tipo de distonia que persiste por meses ou anos após interrupção da terapia medicamentosa. Esses incluem proclorperazina, prometazina e metoclopramida (ABDOLLAHI; RADFAR, 2003; CLARK; RAM, 2007) (Tabela 22).

Outra condição presente é a discinesia tardia que é caracterizada por movimentos hiperkinéticos 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. Difere da distonia por ser um espasmo muscular menos proeminente. Essa alteração acomete pelo menos 20% dos indivíduos em uso de neurolépticos, aparecendo após o uso crônico normalmente após dois

anos, com taxas de incidência de 3 a 5% ao ano, podendo chegar a 30% entre os idosos expostos ao uso crônico (CRAIG; STITZEL, 2005; AMARAL; MIRANDA; PIRES, 2009).

Outros antagonistas da dopamina que podem causar discinesia tardia são fármacos para transtornos gastrointestinais (metoclopramida) e transtornos neurológicos. O efeito resultante da administração desses fármacos pode ser tardio, significando que a discinesia, às vezes, continua ou aparece mesmo após os fármacos não serem mais utilizadas por um longo tempo (SCULLY, 2009).

Os agentes mais comumente relatados que não os neurolépticos, são os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), os medicamentos estimulantes e as drogas ilegais. ISRS como a fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram e escitalopram são relatados por produzir como efeito adverso, maior aperto e bruxismo (Tabela 22). Os pacientes afetados geralmente descrevem uma dor de cabeça elevada e aperto em sua mandíbula, língua e estruturas faciais (ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

Embora que esses efeitos afetem principalmente a face, podem estar restritos à língua, como no caso da distonia secundária à terapia com carbamazepina (SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004).

Drogas ilícitas como a cocaína, metanfetamina e 3,4-metilenodioximetanfetamina (Ecstasy), e estimulantes da prescrição legal, tais como o metilfenidato, fentermina, pemoline, dextroanfetamina, anfetaminas e dietilpropiona, têm sido relatados como indutores de bruxismo e reações extrapiramidais distônicas (Tabela 22). Todos os fármacos estimulantes têm o potencial para causar reações extrapiramidais. São utilizados principalmente para tratar a obesidade e como estimulantes para crianças que apresentam déficit de atenção, hiperatividade, narcolepsia, e até mesmo depressão grave. (ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

O tratamento deve ser realizado por neurologistas e geralmente é indicado para condições moderadas a graves. Nos casos de discinesia tardia, o tratamento inclui o uso de fármacos antagonistas dopaminérgicos, reserpina, clozapina, benzodiazepínicos e vitamina E. Para os casos de distonia tardia, o tratamento pode ser realizado com anticolinérgicos, benzodiazepínicos, clozapina ou aplicações locais de toxina botulínica (BALLONE, 2004).

Com exceção do bruxismo, todos os outros distúrbios motores necessitam de uma consulta neurológica para alcançar um diagnóstico definitivo. Embora o cirurgião-dentista não seja quem realizará diagnóstico e tratamento definitivos, é necessário identificar esse tipo de

paciente para que assim se possa fazer as orientações e os encaminhamentos necessários para a melhoria do quadro (ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

Tabela 22 – Fármacos e agentes químicos relacionados a movimentos faciais involuntários

Antidepressivos tricíclicos	Fenotiazinas
Contraceptivos orais	Metoclopramina
Antipsicóticos	Proclorperazina
Prometazina	Metoclopramida
Butirofenonas	Fenotiazinas
Neurolépticos	Fluoxetina
Fluvoxamina	Paroxetina
Sertralina	Citalopram
Escitalopram	Cocaína
Metanfetamina	Metilfenidato
Fentermina	Pemoline
Dextroanfetamina	Anfetaminas
Dietilpropiona	
3,4-metilenodioximetanfetamina (Ecstasy)	

FONTE - ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008; SCULLY, 2009.

2.12 Halitose

Halitose é definida como uma alteração do hálito que o torna desagradável, podendo significar ou não uma mudança patológica. É um sinal indicativo de que alguma disfunção orgânica (que requer tratamento) ou fisiológica (que requer apenas orientação) esteja acontecendo (BVS, 2007).

Halitose ou mau odor bucal é queixa comum na população adulta, e segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), afeta aproximadamente 40% da população mundial. Pode ser resultado de má higiene oral, infecções odontogênicas ou bucais, ingestão de certos alimentos, uso de tabaco, doenças sistêmicas e de determinados fármacos (BVS, 2007; ABDOLLAHI; RAHIMI; RADFAR, 2008).

Fatores locais, sendo a hipossalivação a principal, são responsáveis por 80 a 90% dos casos de halitose. Outras causas incluem inadequada higiene bucal, doença cárie, gengivite e periodontite. Entre os fatores sistêmicos, a halitose pode ser relacionada à dieta, câncer, doenças de nariz, faringe e seios da face, distúrbios gastrointestinais, distúrbios hepáticos (insuficiência hepática – odor de peixe), diabetes melito (hálito cetônico - odor doce e frutado) e insuficiência renal (hálito urêmico - odor amoniacal) (SCULLY, 2009).

Halitose pode estar relacionada a fármacos que causam hipossalivação, o que pode indiretamente, causar ou agravar esse problema. Fármacos e substâncias químicas tais como o dinitrato de isossorbida, dissulfiram, nortriptilina, dimetilsulfóxido, anfetaminas, hidrato de cloral e solventes, quando usados de modo abusivo, alteram as sensações de gosto e olfato e podem causar halitose real ou subjetiva (SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004; SCULLY 2009) (Tabela 23).

A avaliação da halitose geralmente é subjetiva, feita simplesmente cheirando o ar exalado proveniente da boca e do nariz do paciente e comparando os dois. Odores originários da boca, mas não detectáveis a partir do nariz, indicam probabilidade do problema ser de origem bucal ou da faringe. Odores originários do nariz podem ter sua origem nos seios nasais ou nas vias aéreas (SCULLY; FELIX, 2005).

O tratamento da halitose geralmente inicia com adequada higienização bucal. Controle da placa, bochechos regulares por 2-4 semanas com gluconato de clorexidina, zinco, peróxido de hidrogênio, cetilpiridínio ou outros agentes antimicrobianos, e a eliminação de cavidades, melhoram o problema. Quando essas medidas não se mostrarem eficazes, denota-se que a origem não é bucal. Nesses casos,

encaminhamento médico deve ser realizado (WANNMACHER; FERREIRA, 2007).

Tabela 23 – Fármacos relacionados à halitose

Fármacos que causam hipossalivação	Dissulfiram
Dinitrato de isossorbida	Nortriptilina
Hidrato de cloral	Dimetilsulfóxido
Anfetaminas	

FONTE: SCULLY; BAGAN-SEBASTIAN, 2004; WANNMACHER; FERREIRA, 2007.

2.13 Alterações ósseas

Osteonecrose associada à terapia com bisfosfonatos (BPs) é definida pela presença de osso exposto, por pelo menos oito semanas, em pacientes que fazem uso de BPs sem história de radioterapia de cabeça e pescoço (MAWARDI; TREISTER; RICHARDSON, 2009).

Esses fármacos são utilizados no manejo da hipercalcemia decorrente de neoplasia óssea, lesões osteolíticas metastáticas, doença de Paget e osteoporose. Possuem afinidade pelo cálcio, sendo potentes inibidores da atividade osteoclástica. Esses compostos acumulam-se na matriz óssea ao longo de períodos extensos e, devido a isso, complicações decorrentes de seu uso podem surgir anos após a interrupção do tratamento (LITTLE *et al.* 2008).

A ação primária dos BPs é inibir a reabsorção de osso mediada por osteoclastos e, por causa da sua íntima atividade ligada aos osteoblastos, resulta em supressão da remodelação óssea. Esse mecanismo sustenta sua efetividade no tratamento da osteoporose e outras doenças relacionadas à redução do tecido ósseo (MAWARDI; TREISTER; RICHARDSON, 2009).

Atribui-se a lesão ao conteúdo de nitrogênio dos BPs. O mecanismo fisiopatológico resulta da alteração complexa do metabolismo ósseo, trauma local, elevada demanda de reparo ósseo, infecção e hipovascularização (WANNMACHER; FERREIRA, 2007; LITTLE *et al.* 2008).

As lesões podem ser assintomáticas ou sintomáticas. As queixas iniciais mais comuns são a presença súbita de desconforto bucal e a presença de rugosidades que podem progredir para um trauma dos tecidos moles bucais circunjacentes à área de osso necrótico. As apresentações típicas incluem ausência de cicatrização do alvéolo após procedimentos cirúrgicos, osso exposto com formação de sequestros ósseos, inchaço localizado, mobilidade dentária, parestesia e secreção purulenta (LITTLE *et al.* 2008; RUGGIERO *et al.* 2009; THUMBIGERE-MATH; SABINO; GOPALAKRISHNAN, 2009).

A osteonecrose dos ossos maxilares aparece como uma potencial complicação, particularmente no uso em longo prazo e de altas doses utilizadas em terapias para doenças malignas. Tal complicação tem relação com lesões que não cicatrizam, como as decorrentes de intervenções, como por exemplo, extrações dentárias. No entanto, alguns estudos em animais indicam que altas doses de BPs podem aumentar microdanos ósseos, dificultando assim a cura de microfraturas. Esses estudos relatam que até mesmo microfraturas ocasionadas pela

mastigação são capazes de desenvolver osteonecrose bucal devido ao não reparo dessas lesões (RUSSELL *et al.* 2007).

Atualmente há aproximadamente 10 tipos de BPs (alendronato, etidronato, clodronato, tiludronato, palmidronato, risedronato, zoledronato, ibandronato, olpadronato, neridronato) que são utilizados para várias aplicações clínicas (Tabela 24). BPs administrados por via oral geralmente são utilizados em pacientes com osteoporose, enquanto BPs injetáveis são utilizados em pacientes com câncer que desenvolvem lesões primárias ósseas ou metástases esqueléticas (RUSSELL *et al.* 2007).

A osteonecrose associada à administração oral dos BPs é rara, porém contrariamente, é uma complicação comum de BPs injetáveis. Entretanto, fatores de risco tem sido reconhecidos como predisponentes ao desenvolvimento da osteonecrose induzida por BPs. Esses envolvem o uso de BPs intravenosos como o etidronato (Didronel), pamidronato (Aredia), ácido zolenidônico (Zometa), diabetes melito, cânceres em quaisquer estágios e carga tumoral, saúde geral sistêmica e imunológica debilitadas, uso de imunossupressores, qualquer infecção periodontal, infecções orais e histórico de radiação nos ossos dos maxilares (WANNMACHER; FERREIRA, 2007).

A maioria dos casos de osteonecrose induzida por BPs são de pacientes com câncer, especialmente com mieloma ou metástase de câncer de mama, que receberam pamidronato ou zoledronato. Muitos ainda receberam outros fármacos incluindo glicocorticóides ou agentes quimioterápicos, tornando assim, o mecanismo patogênico um tanto complexo (RUSSELL *et al.* 2007).

A osteonecrose com frequência é progressiva e pode causar extensas áreas de exposição óssea e deiscência (LITTLE *et al.* 2008).

Até o presente momento, nenhuma terapia está disponível para o tratamento da osteonecrose induzida por BPs. Os pacientes são tratados paliativamente com antibióticos, enxaguatórios bucais, antimicrobianos, debridamento do osso necrótico e oxigenação hiperbárica, na tentativa de limitar a extensão da condição (THUMBIGERE-MATH; SABINO; GOPALAKRISHNAN, 2009).

A fim de evitar esse tipo de complicação, todos os pacientes com câncer e que tem data agendada para começar a terapia intravenosa com BPs, devem receber um cuidadoso exame odontológico para identificar e eliminar fontes ativas ou potenciais de infecção. A intenção é reduzir a necessidade de extrações subsequentes e cirurgias dentoalveolares, fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento da osteonecrose induzida por BPs (KALMAR, 2009).

Tabela 24 - Osteonecrose associada a fármacos

Alendronato	Etidronato
Tiludronato	Palmidronato
Risedronato	Clodronato
Zoledronato	Ibandronato
Olpadronato	Neridronato

FONTE: RUGGIERO *et al.* 2009

3 DISCUSSÃO

A ocorrência de reações adversas a fármacos é um fato consolidado na literatura. Kalmar (2009) estima que 2 a 4% das internações hospitalares estão relacionadas a reações adversas decorrentes do uso de fármacos e que, dentre essas, erupções mucocutâneas são as reações mais relacionadas a uma lista crescente de fármacos que geram reações patológicas nas regiões oral e perioral.

Por mais que as reações adversas a fármacos com manifestações estomatológicas raramente possam levar o paciente à internação hospitalar ou ao risco de vida, é necessário compreender a extensão do problema.

Segundo Barros e Barros (2010) as reações adversas a fármacos podem ser consideradas como um dos principais fatores relacionados à mortalidade e à morbidade nos serviços de saúde. Em 1998, foram apontadas como a quarta causa mais frequente de morte nos Estados Unidos, depois do infarto do miocárdio, do câncer e de acidentes vasculares cerebrais. No ano de 1999, ocorreram mais de 100 mil mortes de pacientes hospitalizados por causas relacionadas ao uso de fármacos.

Os mesmos autores ainda relatam que nos Estados Unidos 5 a 10 % das hospitalizações em idosos devem-se a efeitos adversos e, para cada dólar gasto em compra de fármacos, são necessários 1,33 dólar para tratar a morbidade ou mortalidade por efeitos adversos. Citam que alguns países gastam até 20% do orçamento de seus hospitais para lidar com as complicações decorrentes do uso de fármacos e que, somente nos Estados Unidos, em ambiente ambulatorial, os custos associados ao gerenciamento de morbidade e mortalidade decorrentes do uso de fármacos representa um gasto anual de US\$ 76,6 bilhões, superando o custo total associado às doenças cardiovasculares ou à diabetes.

De acordo com Lee e Thomson (2006), erupções cutâneas apresentam-se como um dos tipos mais comuns de efeitos adversos resultantes da terapia medicamentosa e apresentam uma taxa de incidência global de 2 a 3% em pacientes hospitalizados. Referem ainda, que praticamente todo fármaco pode induzir reações cutâneas, sendo que certas classes de fármacos, tais como anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), antibióticos e anti-epiléticos, possuem taxas de erupção medicamentosa que variam entre 1 e 5%. Zelickson e Rogers (1986) e Abdollahi e Raffar (2003) salientam que reações adversas envolvendo a boca são menos comuns do que aquelas que afetam a pele.

Para Abdollahi e Raffar (2003), a maioria das reações adversas relacionadas a fármacos ocorrem dentro do período compreendido entre

uma e duas semanas após o início do tratamento. Reações vistas após duas semanas possuem menor propensão de ter como causa o uso de fármacos. No entanto, segundo o autor, algumas reações são dependentes da dose ou da toxicidade cumulativa do fármaco.

Scully e Bagan-Sebastian (2004), através de pesquisa realizada em abril de 2003 no banco de dados MEDLINE, concluíram que existem poucos estudos relevantes randomizados e duplo-cego neste campo e que, portanto, a maioria das informações disponíveis na literatura referem-se a dados de relatos de casos de reações adversas que afetam a região orofacial.

3.1 Erosão

Jensdottir *et al.* (2004), Wannmacher e Ferreira (2007) e Branco *et al.* (2008), definem erosão dental como a perda de tecido duro induzida por ácidos sem o envolvimento da ação bacteriana, não sendo, portanto, associada com a presença de placa dental.

De acordo com Tredwin, Scully e Bagan-Sebastian (2005), refluxo gastroesofágico, vômito e regurgitação são significativos fatores intrínsecos. Segundo Jarvinen, Rytomaa e Meurman (1992), esses fatores podem representar até 25% de todos os casos de erosão dental. Wannmacher e Ferreira (2007) e Branco *et al.* (2008) complementam, citando que fármacos que reduzem o tônus do esfíncter gastroesofágico, quando usados por longos períodos de tempo, são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de erosão dental devido ao refluxo do suco gástrico. Branco *et al.* (2008) cita ainda que alguns fármacos, especialmente nitratos e bloqueadores de cálcio, parecem relacionar-se a essa complicação.

Foram encontrados, no entanto, dados conflitantes na literatura. Jarvinen *et al.* (1988), examinando 109 pacientes com sintomas gastrointestinais superiores, encontrou erosão dental em apenas 6,4% dos casos, enquanto Meurman *et al.* (1994), analisando este mesmo perfil de pacientes, encontrou esta alteração em 26,2% de 107 pacientes diagnosticados com refluxo gastroesofágico.

Branco *et al.* (2008) e Holloway *et al.* (1958) afirmam que bebidas carbonatadas são importantes fatores para a erosão dental. Porém, em estudo realizado por Jensdottir *et al.* (2004) foi concluído que, dentre as bebidas carbonatadas, somente a Coca-Cola causou erosão dental significativa. Os autores relacionaram os dados encontrados ao seu baixo pH.

Além disso, de acordo com Tredwin, Scully e Bagan-Sebastian (2005), a erosão dental normalmente é observada em indivíduos que consomem bebidas energéticas ácidas durante práticas esportivas. Mok, McIntyre e Hunt (2001) observaram um padrão de lesões erosivas em degustadores de vinho devido ao baixo pH da bebida, que varia de 3 a 3,5.

3.2 Lesão de cárie

Feigal, Jensen e Mensing (1981), Tredwin, Scully e Bagan-Sebastian (2005) e Passos, Freitas e Sampaio (2008) concordam que fármacos que apresentam açúcar em sua composição podem aumentar a incidência de cáries dentais em pacientes que fazem seu uso por longos períodos de tempo.

Kulkarni *et al.* (1993) apud Balbani *et al.* (2006), em estudo realizado com 499 medicamentos, constatou a presença de açúcares em antitussígenos, antimicrobianos, analgésicos, antieméticos e antiparasitários. Observou ainda, que 82% das formulações de xarope continham açúcar.

Karjalainen *et al.* (1992) relataram que xaropes antibacterianos foram associados ao declínio de cárie em crianças adenotomizadas quando comparadas às não tratadas, sugerindo, portanto, que o potencial antibacteriano seria capaz de impedir a colonização bacteriana sobre as superfícies dentais. No entanto, contrapondo o exposto por Karjalainen *et al.* (1992), Hebling *et al.* (2002) apud Passos, Freitas e Sampaio (2008) em seu estudo *in situ* avaliando a microdureza do esmalte após aplicação de amoxicilina, um polivitamínico e glóbulos homeopáticos comparados ao potencial cariogênico da sacarose, relataram que o antibiótico não foi capaz de impedir a colonização da superfície do esmalte por microrganismos cariogênicos, propondo assim, que o uso de fármacos que contem açúcar em sua composição, incluindo os antibióticos, está relacionado ao aumento do risco ao desenvolvimento de lesões cariosas.

Araújo e Paiva (2005), avaliando a literatura médica no que diz respeito aos conteúdos referentes à saúde bucal, chegaram à conclusão que, em relação a periódicos, apenas 0,11% (88 páginas de um total de 80,608) continham citações odontológicas. Os autores concluíram que a literatura médica pediátrica dedica pouco espaço aos conteúdos ligados à saúde bucal, fato que pode, de certa forma, explicar o motivo pelo qual ainda hoje tanto crianças assim como adultos, em tratamento crônico

com fármacos que apresentam açúcar em sua composição, apresentam um aumento na incidência de lesões cárias.

3.3 Alterações de coloração do elemento dental

De acordo com Tredwin, Scully e Bagan-Sebastian (2005) e Neville *et al.* (2008), a alteração de cor dos dentes pode ser classificada como sendo de origem intrínseca ou extrínseca.

Neville *et al.* (2008) cita que a presença de flúor na água com concentração acima de 1,2 ppm pode causar pigmentação intrínseca do elemento dental. Já para Regezi *et al.* (2002), níveis acima de 1 ppm já são suficientes para causar fluorose dental. Fejerskov, Manji e Baelum (1990) acrescentam que a fluorose dental é uma condição dose-dependente e que está relacionada à fase de desenvolvimento e maturação dos dentes. Para o autor, o período crítico do desenvolvimento dental situa-se entre o período do nascimento até os 8 anos de idade, sendo que a presença da fluorose acontece quando a ingestão diária situa-se na faixa de 0,03 a 0,1mg F/ Kg .

Neville *et al.* (2008) descreve as alterações relacionadas ao excesso de flúor como áreas de esmalte branco, opaco e sem brilho, que apresentam zonas de pigmentação amarela ou marrom-escura. Regezi *et al.* (2002) complementa, relatando que nos casos mais graves, pode haver a presença de depressões no esmalte.

Guggenheimer (1984) constatou, através de estudos clínicos e laboratoriais, que a tetraciclina liga-se irreversivelmente às estruturas calcificadas dos dentes durante os estágios de calcificação do elemento dental. Para Neville *et al.* (2008) o período crítico do uso de tetraciclinas encontra-se entre o 3º e 4º mês de gestação. Antonini e Luder (2011) estendem a faixa de risco até o terceiro trimestre de gravidez. Ambos os autores concordam que como a mineralização da dentição permanente não está completa até os 8 anos de idade, fármacos do grupo das tetraciclinas não devem ser administrados a esses pacientes.

Segundo Tredwin, Scully e Bagan-Sebastian (2005), a alteração de cor ocorre quando a administração total da dose de tetraciclinas é superior a 3g ou quando o tratamento ultrapassa 10 dias.

Para Neville *et al.* (2008), o padrão de pigmentação varia do amarelo-clara a marrom-escura. Regezi *et al.* (2002) e Antonini e Luder (2011), acrescentam que a pigmentação amarelada oxida com o tempo tornando-se acinzentada.

De acordo com Tredwin, Scully e Bagan-Sebastian (2005), Andrade *et al.* (2006) e Neville *et al.* (2008) as tetraciclinas em geral,

em menor ou maior grau, parecem ser os principais responsáveis por pigmentações intrínsecas relacionadas a fármacos.

3.4 Estomatites

Abdollahi, Rahimi e Radfar (2008) citam estomatites como uma das 3 consequências mais frequentes de reação adversa a fármacos. Smith e Burtner (1994), em revisão realizada com 200 dos fármacos mais frequentemente prescritos nos EUA, chegaram à conclusão que 33,9% desses fármacos causam estomatites. Loureiro *et al.* (2004) afirma que uma das reações medicamentosas mais comuns é a estomatite, que apresenta características clínicas que se limitam a eritema e dor. Laskaris (2004), diferentemente, cita que essa condição é caracterizada pela presença de eritema difuso, presença de placas púrpuras, vesículas ou bolhas, erosões dolorosas, entre outras possíveis complicações.

Wannmacher e Ferreira (2007) ressaltam que nenhum dos estudos publicados descreveu a estomatite suficientemente a ponto de poder discriminá-la de ulceração persistente ou recorrente, reações liquenóides e outras reações mucosas.

3.4.1 Estomatite alérgica

Para Wannmacher e Ferreira (2007) e Greenberg e Glick (2008) a estomatite alérgica apresenta, como sinais e sintomas, sensação de queimação, presença de eritema e, ocasionalmente, podem ocorrer vesículas e ulcerações, sempre restritas às áreas de contato com o alérgeno. Laskaris (2004) cita, no entanto, que estomatites alérgicas causadas por resina acrílica, utilizada em próteses dentárias, podem ter sua reação estendida para áreas da mucosa que não estejam em contato com o alérgeno.

3.4.2 Estomatite liquenóide

Wannmacher e Ferreira (2007) e Greenberg e Glick (2008) nomeiam a reação que se assemelha clinicamente ao líquen plano idiopático como reação liquenóide. Neville *et al.* (2008) cita, no entanto, que o termo apropriado para este tipo de alteração, quanto relacionado ao uso de fármacos deveria ser mucosite liquenóide ou dermatite liquenóide.

Loureiro *et al.* (2004) cita que a estomatite liquenóide é uma condição autoimune desencadeada por fármacos, indistinguível do líquen plano. Greenberg e Glick (2008) concordam que, clinicamente, há muito pouco para distinguir entre ambas reações, no entanto, ressaltam que reações liquenóides e líquen plano apresentam características histopatológicas similares, porém não idênticas. Para eles, a reação liquenóide diferencia-se do líquen plano idiopático, histologicamente, por apresentar maior infiltrado linfocítico perivascular superficial ou profundo, ao invés da clássica faixa de infiltrado encontrada no líquen plano; eosinófilos, células plasmáticas e neutrófilos também podem estar presentes no infiltrado.

Abdollahi, Rahimi e Radfar (2008), contrariando grande parte da literatura que cita os fármacos como desencadeadores de reações liquenóides, sugerem que essas reações induzidas por fármacos apenas evidenciam uma fase latente do verdadeiro líquen plano ou amplificam uma desordem já existente, ao invés de induzir o início da doença.

3.4.3 Estomatite lúpica

De acordo com Scully e Bagan-Sebastian (2004) mais de 70 fármacos podem induzir o aparecimento estomatite lúpica. Já para Mota *et al.* (2007), devido ao uso de novos fármacos, quase uma centena estão relacionados a tal condição. Para Greenberg e Glick (2008), Scully e Bagan-Sebastian (2004) e Mota *et al.* (2007), a associação mais consistente tem sido frequentemente associada ao uso de procainamida e a hidralazina. Silva e Roselino (2003) incluem a esses fármacos a minociclina.

Para Greenberg e Glick (2008), o lúpus eritematoso induzido por fármacos apresenta muitas características em comum com o lúpus eritematoso sistêmico, e caracteristicamente desenvolve-se em pessoas sem histórico de doença reumática sistêmica. Mota *et al.* (2007) cita que mais de 10% dos casos de lúpus eritematoso sistêmico são induzido por fármacos. Os autores estimam que exista uma incidência anual de 15 a 20 mil casos de lúpus induzido por fármacos no mundo.

3.4.4 Eritema multiforme

Abdollahi, Rahimi e Radfar (2008) descrevem eritema multiforme como uma reação mucocutânea inflamatória aguda e de hipersensibilidade, caracterizada por erupção cutânea, com lesões

simétrica bolhosas e eritematosas que se expressam na pele ou membranas mucosas. Laskaris (2004) e Wannmacher e Ferreira (2007) incluem aos sintomas, a presença de mal-estar, febre e artralgia. Regezi *et al.* (2002), no entanto, relata que os sinais e sintomas são tipicamente ausentes e que, quando presentes, estão relacionados com a síndrome de Stevens-Johnson, forma grave do eritema multiforme.

Abdollahi, Rahimi e Radfar (2008), citam que apenas 4% dos casos de eritema multiforme são associados ao uso de fármacos, porém destes, 80% evoluem para a síndrome de Stevens-Johnson.

Laskaris (2004) cita que os fármacos são a principal causa da síndrome de Stevens-Johnson e Regezi *et al.* (2002) complementa, relacionando as sulfas como as que mais desencadeiam a síndrome.

Laskaris (2004) relata que as lesões podem ser vistas em qualquer local da cavidade oral, porém acometem mais os lábios e a porção anterior da boca. Regezi *et al.* (2002), no entanto, cita que a gengiva frequentemente é poupada, fato que ajuda a diferenciar a síndrome das lesões primárias por herpes simples.

3.5 Úlceras

Para Regezi *et al.* (2002), reações bucais relacionadas a fármacos sistêmicos ou tópicos são muito variáveis. As manifestações dependem da duração, dosagem, estrutura e resposta de cada paciente à terapia.

De acordo com Femiano, Scully e Gombos (2003) apud Scully e Bagan-Sebastian (2004), fármacos utilizados para o tratamento quimioterápico estão entre os mais frequentemente relacionados a ulcerações bucais. Scully (2009) inclui como os mais comumente relacionados, os fármacos citotóxicos, agentes imunossupressores e AINEs. Laskaris (2004), dentre os grupos de fármacos anteriormente citados, destaca metotrexato, azatioprina, indometacina e hidroxuréia. Inclui, além desses, nicorandil (utilizado para o tratamento da angina do peito) e alendronato (utilizado para o tratamento de doenças ósseas) como potenciais indutores de lesões ulcerativas.

3.6 Infecção oportunista

Laine *et al.* (1992) e Scully e Bagan-Sebastian (2004) relataram que úlceras causadas por agentes imunossupressores, em indivíduos imunocomprometidos, podem ser a porta de entrada para vírus, fungos e bactérias, predispondo assim, a cavidade bucal e todo o organismo a infecções oportunistas. Laine *et al.* (1992) cita que fármacos citotóxicos

são uma potencial causa de infecção oportunista em pacientes em tratamento contra neoplasias, pois além de causarem depressão do sistema imune, geralmente causam ulcerações na mucosa, tornando-a uma barreira ineficiente para impedir a invasão de microrganismos.

Bergmann (1988) apud Laine *et al.* (1992), em estudo realizado com pacientes imunocomprometidos em tratamento contra neoplasias hematológicas, apontou que em 10,5% dos casos de septicemia, os focos orais estavam relacionados ao início do quadro infeccioso.

Abdollahi, Rahimi e Radfar (2008) citam ainda que fármacos que causam hipossalivação podem potencializar o início de infecções orais e salientam que muitos fármacos podem alterar a flora oral e, portanto, predispor a cavidade bucal à infecção bacteriana ou fúngica.

3.7 Hemorragia intraoral

Hulisz (2004), Araujo *et al.* (2005) e Wannmacher e Ferreira (2007) relatam que pacientes que fazem uso de fármacos que causam trombocitopenia, alteração da coagulação ou defeito da integridade vascular, podem apresentar episódios de hemorragia intraoral.

De acordo com Laskaris (2004), a terapia com anticoagulantes geralmente resulta em lesões hemorrágicas de pele, membranas mucosas e órgãos internos. As manifestações bucais, segundo o autor, apresentam-se como sangramento gengival, equimoses extensas ou hematomas, podendo acometer toda mucosa bucal; são assintomáticas e de coloração vermelho escura. Já para Hulisz (2004), as alterações sugestivas de risco para hemorragia intraoral, apresentam-se como petéquias, caracterizadas clinicamente como pequenos pontos de sangramento na mucosa palatal. Greenberg e Glick (2008) afirmam que a maioria dos AINEs apresentam efeitos antiplaquetários semelhantes ao da aspirina, porém menos significativos. No entanto, relatam que AINEs inibidores seletivos da COX2, nas doses indicadas, parecem não inibir a agregação plaquetária significativamente.

Hulisz (2004) cita que pacientes que estão em terapia em longo prazo com antibióticos podem ter uma redução na síntese de vitamina K, responsável pela produção dos fatores de coagulação II, VII, IX, e X. Greenberg e Glick (2008) corroboram e complementam ressaltando que, particularmente, as cefalosporinas estão ligadas a tal condição.

Wannmacher e Ferreira (2007) relatam, de forma genérica, que a faixa de RNI situada entre 1,5 e 2, em pacientes anticoagulados, oferecem segurança para realização de procedimentos dentários de rotina. D'Amato-Palumbo (2012), no entanto, estende a faixa de

segurança proposta por Wannmacher e Ferreira (2007) e propõe que em pacientes em tratamento com varfarina, que estejam em um nível terapêutico de RNI menor ou igual a 3,5, a terapia com varfarina não precisa ser modificada ou alterada para exodontias simples, como as de um único elemento dental. No entanto, relata que mesmo nos casos em que o RNI estiver situado na faixa de 3 a 3,5 ou em valores superiores aos citados, tanto para procedimentos cirúrgicos simples quanto para os complexos, deve-se consultar com um médico para considerar as opções de controle do sangramento. O mesmo autor recomenda que o valor RNI deve ser obtido 24 horas antes da realização de procedimentos dentais invasivos.

3.8 Hiperplasia gengival

Loureiro *et al.* (2004) define hiperplasia gengival como o aumento de volume gengival resultante de uma proliferação celular exacerbada. Contrapondo-se a Loureiro *et al.* (2004) e ao termo amplamente utilizado na literatura, Neville *et al.* (2008) afirma que o termo hiperplasia gengival medicamentosa é impróprio, pois nem o epitélio nem as células do interior do tecido conjuntivo apresentam hipertrofia ou hiperplasia. Para Neville *et al.* (2008) e Abdollahi, Rahimi e Radfar (2008) a reação gengival ao fármaco deve-se à produção de uma quantidade aumentada de matriz extracelular, predominantemente de colágeno, com variados graus de inflamação crônica. Os autores denominam a condição, portanto, como um aumento gengival associado a fármacos ou sobre crescimento gengival.

Para Laskaris (2004), Abdollahi, Rahimi e Radfar (2008), Greenberg e Glick (2008) e Neville *et al.* (2008), dos fármacos relacionados a tal condição, uma associação consistente tem sido observada principalmente com a fenitoína, ciclosporina e nifedipina. Os autores divergem, no entanto, quanto à prevalência das alterações induzidas por cada um desses fármacos. Para Neville *et al.* (2008), a prevalência varia de 50% para fenitoína, 25% para ciclosporina e 25% para nifedipina. Para Abdollahi, Rahimi e Radfar (2008), varia de 10% a 50% para fenitoína; 8% a 70% para a ciclosporina e de 0,5% a 83% para nifedipina. Para Greenberg e Glick (2008), a fenitoína afeta pelo menos 40 a 50% dos pacientes que fazem uso do fármaco por mais de 3 meses.

Para Laskaris (2004), o efeito ocorre em cerca de 30 a 60% dos pacientes que fazem uso da fenitoína; de 30 a 70% dos pacientes que fazem uso da ciclosporina; e 51% dos pacientes renais transplantados tratados com nifedipina.

Os autores, no entanto, concordam que o sobrecrecimento gengival pode ser evitado com a instituição de um rigoroso controle de placa e de remoção de agentes irritantes locais.

3.9 Pigmentação

Para Greenberg e Glick (2008), os principais fármacos que podem causar pigmentação da mucosa bucal são os antimaláricos à base de quinolina, hidroxiquinolina e amodiaquina. Neville *et al.* (2008) acrescenta a esses, fenolftaleína, minociclina, tranquilizantes, estrogênio, agentes quimioterápicos e alguns medicamentos usados no tratamento de pacientes com AIDS.

Laskaris (2004) descreve as lesões pigmentares decorrentes do uso de antimaláricos como de coloração castanho-negras, difusas, irregulares, localizadas em mucosa jugal, palato mole ou outras áreas da cavidade bucal. Neville *et al.* (2008), no entanto, descreve como apresentação mais comum, pigmentação negro-azulada situada acima da gengiva inserida vestibular e em palato duro. Scully *et al.* (2009), acrescenta ainda, que alguns tipos de antimaláricos podem produzir colorações amareladas na mucosa.

Abdollahi, Rahimi e Radfar (2008) e Miot *et al.* (2009) relatam que a pigmentação da mucosa bucal pode ser causada pelo uso de contraceptivos orais e que geralmente a alteração não envolveu com a suspensão do fármaco. Neville *et al.* (2008) afirma, no entanto, que na maioria dos casos, a interrupção do uso do fármaco resulta em desaparecimento gradual das lesões de hiperpigmentação.

De acordo com Abdollahi, Rahimi e Radfar (2008), o uso de estrogênios é conhecido por contribuir com a hipersecreção de ACTH, hormônio que estimula os melanócitos, resultando assim, no aumento da pigmentação da mucosa bucal. Para Scully e Bagan-Sebastian (2004), os contraceptivos orais e o ACTH raramente causam pigmentação melânica.

Neville *et al.* (2008) cita que pacientes HIV apresentam aumento de pigmentação por melanina devido ao uso da zidovudina (AZT), clofazimina ou cetoconazol. Greenberg e Glick (2008), no entanto, afirmam que a pigmentação oral não pode ser atribuída a fármacos nessa população, pois foram relatados casos de pigmentação em indivíduos que não receberam qualquer tipo de fármaco implicado. Portanto, para os autores, a etiologia permanece indeterminada.

3.10 Alterações de fluxo salivar

3.10.1 Hipossalivação e xerostomia

Scully e Bagan-Sebastian (2004), através de um estudo realizado por Smith e Burtner (1994), relataram que 80,5% dos 200 fármacos mais frequentemente prescritos nos EUA estavam relacionados à sensação de boca seca.

Divergências foram encontradas na literatura relativas ao termo utilizado para denominar a diminuição do fluxo salivar. Hulisz (2004), Scully e Bagan-Sebastian (2004); Wannmacher e Ferreira (2007) e Abdollahi, Rahimi e Radfar (2008) definem xerostomia como a redução do fluxo salivar. Já Oleiniski (1999) afirma que o termo xerostomia deve ser utilizado somente para descrever o sintoma subjetivo de boca seca, enquanto que a redução real do fluxo salivar deve ser denominada hipossalivação. Scully (2009), atualiza a nomenclatura utilizada em 2004, e conforme proposto por Oleiniski (1999), faz a distinção entre os dois termos.

Existe, portanto, diferença significativa entre xerostomia e hipossalivação, sendo que para Field *et al.* (2001) a xerostomia não está essencialmente relacionada com a redução do fluxo salivar, pois a sensação de boca seca já foi relatada por pessoas com fluxo salivar normal.

Oleiniski (1999) cita que as principais causas de xerostomia e hipossalivação são os fármacos, radioterapia e síndrome de Sjögren. Field *et al.* (2001) e Scully (2009) incluem às citadas: depressão, ansiedade crônica e diabetes descompensada.

Oleiniski (1999) e Scully (2009) concordam que os fármacos são a causa mais comum de redução do fluxo salivar e xerostomia.

3.10.2 Hipersalivação

Wannmacher e Ferreira (2007) e Abdollahi, Rahimi e Radfar (2008) citam que o aumento de fluxo salivar é uma condição infrequente.

Freudenreich *et al.* (2005) afirma que poucos fármacos podem induzir hipersalivação ou sialorréia a um nível clínico significativo. UK Medicines Information (2010), no entanto relata que muitos antipsicóticos podem causar hipersalivação, sendo que 30% dos pacientes que fazem uso de clozapina apresentam tal alteração. Weiden *et al.* (2001) e UK Medicines Information (2010) associam a

hipersalivação relacionada a clozapina principalmente ao período noturno.

Freudenreich *et al.* (2005) e Abdollahi, Rahimi e Radfar (2008) concordam que o tratamento de hiperssalivação fármaco-induzida geralmente é sintomático e tem como objetivo diminuir a saliva para quantidades que podem ser deglutidas. Os autores referenciam, ainda que para casos refratários, injeções de toxina botulínica na glândula parótida tem apresentado sucesso.

3.11 Alterações de gosto

Scully e Bagan-Sebastian (2004), Wannmacher e Ferreira (2007) e Abdollahi, Rahimi e Radfar (2008) concordam que as alterações relacionadas ao gosto podem ser classificadas como disgeusia (distorção do paladar), hipogeusia (diminuição da sensibilidade) e ageusia (perda completa do paladar). Wannmacher e Ferreira (2007) ressaltam a disgeusia como sendo a alteração mais frequentemente relacionada ao uso de fármacos.

Neville *et al.* (2008), no entanto, destaca que 75% das informações relacionadas ao paladar são derivadas do olfato e, devido a isso, faz-se necessário que o clínico esteja certo de que a alteração esteja relacionada às papilas gustativas.

Confirmando o exposto por Neville *et al.* (2008) Félix (2008) cita um estudo realizado no Centro de Paladar e Olfato da Universidade da Pensilvânia, que avaliou um grupo de 585 pessoas que apresentavam queixa tanto para olfato quanto para paladar. Nesse estudo, verificou-se que 74% dos indivíduos apresentavam queixa, tanto para olfato quanto para paladar, sendo que somente 4% desses realmente apresentavam alguma desordem gustativa, o restante era uma queixa apenas olfatória.

Abdollahi, Rahimi e Radfar (2008) e Salman, Ali e Jawad (2009) citam que os mecanismos envolvidos nos distúrbios gustativos, quando relacionados a fármacos, são a interferência da composição química da saliva, alterações de fluxo ou distúrbio na função dos receptores gustativos ou da transdução do sinal. Salman, Ali e Jawad (2009) acrescentam, ainda, que fármacos que alteram o metabolismo do zinco e magnésio também podem alterar o sentido de gosto, mesmo quando esses não causam diminuição dos níveis séricos de zinco e magnésio.

Félix (2007), no entanto, relata que muitos fármacos são associados a queixas de alterações no paladar, porém poucos tiveram seus efeitos realmente avaliados em estudos clínicos.

Neville *et al.* (2008) ressalta que 40% das pessoas com depressão clínica queixam-se de disgeusia e que, devido a isso, o clínico deve investigar cuidadosamente causas locais intraorais de disgeusia, tais como abscessos periodontais ou dentários, candidíase oral, gengivite ou periodontite.

3.12 Parestesia e distonia

Para Amaral, Miranda e Pires (2009), a prevalência da discinesia tardia é de 20% para indivíduos em uso crônico com neuropléticos, manifestando-se após um período de dois anos. Clark e Ram (2007) afirmam, no entanto, que a prevalência para esses pacientes varia entre 15 e 30%.

Amaral, Miranda e Pires (2009) relatam que as taxas de incidência variam de 3 a 5% ao ano, podendo chegar a 30% em idosos que fazem uso crônico desses medicamentos. Ballone (2004) afirma que a prevalência é de 20%, porém para os grupos de risco, como os idosos, aumenta os índices citados por Amaral, Miranda e Pires (2009) para 70 a 80%.

Para Abdollahi e Radfar (2003) a maior parte das discinesias ou distonias resolve-se em períodos variáveis, que podem ser de dias a meses após a interrupção do fármaco. Ballone (2004), no entanto, relata que os sintomas pioram com a retirada dos fármacos e melhoram com o aumento da dose.

3.13 Halitose

Para Scully e Bagan-Sebastian (2004), Wannmacher e Ferreira (2007) e Abdollahi, Rahimi e Radfar (2008) halitose, quando relacionada ao uso de fármacos, geralmente está associada ao uso de fármacos redutores do fluxo salivar. Scully e Bagan-Sebastian (2004) citam que o uso de dinitrato de isossorbida, dimetilsulfóxido ou dissulfiram, pode ser a causa direta responsável pelo mau odor bucal. Wannmacher e Ferreira (2007), no entanto, discordam e relacionam a halitose, quando proveniente desses fármacos, como sendo uma halitose subjetiva, ocasionada pela alteração de sensação de gosto e olfato. Adiciona aos fármacos citados, a nortriptilina e o hidrato de cloral.

3.14 Osteonecrose associada a fármacos

Little *et al.* (2008), Mawardi, Treister e Richardson (2009), Lazarovici, Yahalom e Taicher (2009), entre outros, citam os bisfosfonatos como sendo fármacos responsáveis pela alteração do metabolismo ósseo que predispõe os ossos maxilares à necrose. Segundo Lazarovici, Yahalom e Taicher (2009) os primeiros estudos surgiram apenas em 2003. Devido à recente associação, nota-se que os efeitos adversos, relacionados ao uso dos bisfosfonatos, ainda são desconhecidos ou subestimados por grande parte dos médicos e dos cirurgiões-dentistas.

Segundo Russell *et al.* (2007), a osteonecrose dos ossos maxilares aparecem como uma potencial complicação particularmente no uso a longo prazo e de altas doses utilizadas em terapias para doenças ósseas malignas.

Para Thumbigere-Math, Sabino e Gopalakrishnan (2009), a osteonecrose dos ossos maxilares pode desenvolver-se espontaneamente ou após procedimentos dentoalveolares. Hoefert e Eufinger (2011) confirmam o exposto por Thumbigere-Math, Sabino e Gopalakrishnan (2009) e relatam que, na maioria dos casos, o desenvolvimento da osteonecrose está intimamente relacionado com injúrias traumáticas prévias como extrações dentárias, doença periodontal, procedimentos cirúrgicos e traumatismos decorrentes do uso de prótese dentais. Ressaltam ainda que a condição surge de forma espontânea em torno de 30% dos pacientes. Russell *et al.* (2007) e Thumbigere-Math, Sabino e Gopalakrishnan (2009) concordam que mesmo microfraturas ocasionadas pela mastigação são capazes de dar início à osteonecrose bucal devido ao não reparo dessas lesões.

Little *et al.* (2008) ressalta ainda, que mesmo após a suspensão da terapia, os efeitos sobre o metabolismo ósseo se mantem presentes por vários anos e, em decorrência da recente descoberta e a falta de estudos em longo prazo, não se sabe definir, com precisão, a duração desses efeitos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Centenas de fármacos apresentam capacidade de causar efeitos adversos dentro e fora da cavidade bucal. É imperativo que os profissionais de saúde realizem uma anamnese minuciosa e compreendam as complicações que o uso de fármacos pode causar sobre a saúde bucal de seus pacientes e que, quando necessário, para alcançar um correto diagnóstico e tratamento, ocorra diálogo entre médicos, farmacêuticos e cirurgiões-dentistas. Medidas preventivas podem, em muitos casos, serem adotadas antes de um problema ser desencadeado.

Reações adversas devem ser investigadas em qualquer paciente que desenvolva uma erupção cutânea ou mucocutânea durante o período de duração da terapia medicamentosa. Sendo assim, a fim de gerir adequadamente os pacientes, todos os que apresentarem complicações bucais devem ter uma história completa da medicação, para assim permitir que equipe de saúde identifique o agente causal.

A reação pode ocorrer devido a qualquer fármaco que o paciente esteja usando ou tiver recentemente sido exposto. É importante ressaltar que excipientes farmacêuticos também podem causar reações de hipersensibilidade em alguns pacientes.

Na maioria das vezes, reações bucais induzidas por fármacos são de gravidade moderada, no entanto, reações graves, quando presentes, necessitam de rápida suspensão do fármaco suspeito. Na maioria das vezes, as reações bucais são resolvidas através do tratamento sintomático.

Uma vez que muitos pacientes fazem uso de múltiplos fármacos, cirurgiões- dentistas devem estar cientes das questões relacionadas com uso desses, incluindo as indicações, interações e efeitos adversos. Devido aos rápidos progressos em farmacoterapia, é necessário que cirurgiões-dentistas atualizem seus conhecimentos constantemente sobre os fármacos utilizados por seus pacientes. Atenção deve ser dada aos seus efeitos tóxicos indesejáveis que, em muitos casos, podem ser semelhantes às características comuns a várias outras patologias.

Cirurgiões-dentistas, médicos, farmacêuticos e enfermeiros devem notificar reações adversas a medicamentos (RAMs) como parte de sua responsabilidade profissional, mesmo quando existe dúvida quanto à relação da RAM com determinado fármaco. Devem ser relatados todos os problemas relacionados às reações adversas relacionadas ao uso de fármacos, assim como as relacionadas a contrastes radiológicos, a vacinas, a equipamentos médicos e à falta de

eficácia ou a suspeita de defeitos nos fármacos, ao desenvolvimento de resistência e a produtos adulterados.

Em se tratando de fármacos novos, até cinco anos após seu registro no Ministério da Saúde, todas as reações suspeitas, mesmo as não graves, devem ser relatadas. Já para os fármacos estabelecidos, devem ser notificadas todas as suspeitas de RAMs graves e também incomuns.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDOLLAHI M, RADFAR M. **A review of drug-induced oral reactions.** *J Contemp Dent Pract*;4(1):10-31; February, 2003.

ABDOLLAHI M, RAHIMI R, RADFAR M. **Current Opinion on Drug-induced Oral Reactions: A Comprehensive Review.** *J Contemp Dent Pract*; (9)3:001-015. March, 2008.

AMARAL, Simone Macedo do; MIRANDA, Águida Maria Menezes Aguiar; PIRES, Fábio Ramôa. **Reações medicamentosas na cavidade oral: aspectos relevantes na Estomatologia.** *Rev. Bras. Odontol.*, Rio de Janeiro, p. 41-53. Jan./jun. 2009.

ANDRADE, E. D., *et al*, **Terapêutica medicamentosa em odontologia**, 2. ed., São Paulo: Artes médicas, 1998.

ANTONINI, L G; LUDER, H U (2011). **Discoloration of teeth from tetracyclines even today?** *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin SMfZ*. 2011.

ARAUJO M.R, *et al*, **Reações adversas medicamentosas de interesse odontológico**, *Revista Odontológica de Araçatuba*, v.26, n.2, p. 28-33, Julho/Dezembro, 2005.

BALBANI, A. P. S., *et al*, **Excipientes de medicamentos e as informações da bula**, *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, V 73, n.3, 400-6, MAIO/JUNHO 2006.

BALLONE GJ. **Tratamento da Esquizofrenia** - in. *PsiquWeb*, Internet, disponível em <<http://www.psiqweb.med.br>> atualizado em 2004.

BARROS, Elvino; BARROS, Helena M.t.. **Medicamentos na prática clínica.** Porto Alegre: Artmed, 2010.

BORBA, Eduardo Ferreira et al. **Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico.** *Rev Bras Reumatol*, v. 48, n.4, p. 196-207, jul/ago, 2008.

BRANCO, C. A. *et al*, **Erosão dental: diagnóstico e opções de tratamento**, *Revista de Odontologia da UNESP*, V 37, n.3, 235-242, 2008.

CHERUBINI K, Figueiredo MAZ, Lorandi CS, Yurgel LS. **Reações adversas a drogas**. RGO; 42(1):34-6; Jan,1994

CIANCIO, SG. **Medications' impact on oral health**, JADA, Vol. 135, October 2004.

CLARK, Glenn T.; RAM, Saravanan. Four Oral Motor Disorders: Bruxism, Dystonia, Dyskinesia and Drug-Induced Dystonic Extrapyrarnidal Reactions. **The Dental Clinics Of North America**, Los Angeles, n. , p.225-243, 2007.

CONSTANTINO, Guilherme de Toledo Leme; MIZIARA, Ivan Dieb. **Lesões de Cavidade Oral**. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/1271/lesoes_de_cavidade_oral.htm>. Acesso em: 17 set. 2011.

CRAIG, Charles R.; STITZEL, Robert E.. **Farmacologia Moderna com Aplicações Clínicas**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2005.

D'AMATO-PALUMBO, Sandra. **Dental Management of Patients with Bleeding Disorders**. Disponível em: <www.dentalcare.com>. Acesso em: 17 dez. 2012.

FEIGAL R, JENSEN ME, MENSING CA. **Dental caries potential of liquid medications**. Pediatrics. 68(3):416-9; 1981

FEJERSKOV O, MANJI F, BAEUM V. **The nature and mechanisms of dental fluorosis in man**. *J Dent Res* ,1990.

FÉLIX, Felipe. **Avaliação do paladar – um recurso importante na semiologia otorrinolaringológica**. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=4061&fase=imprimir>. Acesso em: 05 nov. 2011.

FEMIANO F, SCULLY C, GOMBOS F. **Idiopathic dysgeusia; an open trial of alpha lipoic acid (ALA) therapy**. *Int J Oral Maxillofac Surg* ,2002.

FEMIANO, F. et al. **Oral manifestations of adverse drug reactions: guidelines**. JEADV. 22 , 681–691, 2008.

FIELD EA, FEAR S, HIGHAM SM, IRELAND RS, ROSTRON J, WILLETTS RM, *et al.* **Age and medication are significant risk factors for xerostomia in an English population, attending general dental practice.** *Gerodontology* 18:21-24; 2001.

FREUDENREICH O. **Drug-induced sialorrhea.** *Drugs Today (Barc)*; 41(6):411-8. Jun 2005

GAETA, Giovanni M.; SATRIANO, Rocco A.; BARONI, Adone. **ORAL PIGMENTED LESIONS.** *Clinics in Dermatology* New York: Elsevier, 2002.

GANDARA, Beatrice K.; TRUELOVE, Edmond L.. **Diagnosis and Management of Dental Erosion.** *The Journal Of Contemporary Dental Practice*, 1122, p. 11222-112222. 11 dez. 1999.

GREENBERG, Martin S.; GLICK, Michael. **MEDICINA ORAL DE BURKET - DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.** 10. ed. Rio de Janeiro: Santos, 2008.

GUGGENHEIMER J **Tetracyclines and the human dentition.** *Compend Contin Ed Dent* 5:245-254; 1984.

HOEFERT, S.; EUFINGER, H. **Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.** *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, v. 69, n. 2, p. 362-380, 2011.

HOLLOWAY PJ, MELLANBY M, STEWART RJC. **Fruit drinks and tooth erosion.** *Br Dent J* 1958, 104:305-309

HULISZ, Darrell. **Adverse Oral and Dental Effects of Medications.** *Cleveland, 2004.*

INFORMATION, Uk Medicines (Org.). **Hypersalivation – what drug treatment options are available?** Disponível em: <<http://www.ukmi.nhs.uk/ukmi/about/default.asp?pageRef=1>>. Acesso em: 15 jul. 2011.

JARVINEN V et al. **Dental erosion and upper gastrointestinal disorders**. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988.

JARVINEN V, RYTOMAA I, MEURMAN JH. **Localisation of dental erosion in referred population**. Caries Res 26:391–396. 1992.

JENSDOTTIR T, ARNADOTTIR IB, THORSDDOTTIR I, BARDOW A, GUDMUNDSSON K, THEODORS A, HOLBROOK WP. **Relationship between dental erosion, soft drink consumption, and gastroesophageal reflux among Icelanders**. Clin Oral Invest 2004..

JIMENEZ-JIMENEZ FJ, GARCIA-RUIZ PJ, MOLINA JA (1997). **Drug induced movement disorders**. *Drug Safety* 16:180-204.

KALMAR, John. **Oral Manifestations of Drug Reactions**. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/1080772-overview#showall>>. Acesso em: 23 jun. 2011.

KANE M, ZACHARCZENKO N. **Oral side effects of drugs**. NYSDJ Jan, 1993.

KARJALAINEN S, REKOLA M, STAHLBERG MR. **Long-term effects of syrups medication for recurrent otitis on the dental health of 6-8 year old children**. Caries Res. 1992;26:310-4.

LAINNE, Pekka. et al. **Oral Infection as a Reason for Episodes in Lymphoma Patients Cytostatic Drugs Febrile Receiving Oral Oncol**. EurJ Cancer, Vol. 28B, No. 2, pp. 103-107, 1992.

LASKARIS, George. **Atlas Colorido de Doenças da Boca**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.

LAZAROVICI, T. S.; YAHALOM, R.; TAICHER, S.; et al. **Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients**. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, v. 67, n. 4, p. 850-855, 2009.

LEE, Anne; THOMSON, John. **Drug-induced skin reactions**. Pharmaceutical Press, 2006.

LITTLE, James W. et al. **MANEJO ODONTOLÓGICO DO PACIENTE CLINICAMENTE COMPROMETIDO**. 7. ed. Rio De Janeiro: Elsevier, 2008.

LOUREIRO, C. C. S.; *et al*, **Efeitos adversos de medicamentos tópicos e sistêmicos na mucosa bucal**, *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* [online]. vol.70, n.1, pp. 106-111. 2004

MACHADO ACP, Silveira FRX, Sugaya NN, Birman EG. **Eritema multiforme: revisão de ninterés en Estomatología**. *Rev Fola/Oral* Feb 1997.

MAILLEFERT JF, FARGE P, GAZET-MAILLEFERT MP, Tavernier C. **Mental nerve neuropathy as a result of hepatitis B vaccination**. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 83:663-664; 1997.

MAWARDI, H.; TREISTER, N.; RICHARDSON, P.; et al. **Sinus tracts--an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws?** *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, v. 67, n. 3, p. 593-601, 2009.

MELO, Carlos Lima. **ACONTINUM**. Disponível em: <http://www.cesaho.com.br/biblioteca_virtual/livro.aspx?l=2>. Acesso em: 15 set. 2011.

MEURMAN JH et al. **Oral and dental manifestations in gastrosophageal reflux disease**. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994.

MIOT LDB, MIOT HA, SILVA MG, MARQUES MEA. **Fisiopatologia do melasma**. *An Bras Dermatol.*;84(6):623-35. 2009.

MOK, Tb; MCINTYRE, J; HUNT, D. Dental erosion: in vitro model of wine assessor's erosion. **Australian Dental Journal**, Adelaide, p. 263-268. dez. 2001.

MOTA, L.M.H. et al. **Lúpus Induzido por Drogas – Da Imunologia Básica à Aplicada**. *R Ev Bras Reumatol*, Brasília, n. , p.431-437, dez. 2007.

NETO, Caetano Baptista; SOARES, Haroldo Arid. **Líquên Plano: relato de caso.** Revista da APCD de São Caetano do Sul - Espelho Clínico - Ano VIII, Nº44, p. 11-13, Jun 2004.

NEVILLE, Brad W., *et al*, **Patologia oral e maxilofacial**, 2. ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

OLEINISKI, José Carlos. **Estudio de la saliva por sialometría en personas de la tercera edad institucionalizadas, con y sin xerostomía.** 1999. 418 f. . (Tese (doutorado)) - Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Odontologia, Madrid, 1999.

PASSOS IA, FREITAS CHSM, SAMPAIO FC. **Potencial cariogênico de medicamentos pediátricos – papel na etiologia da cárie dentária.** *Rev Inst Ciênc Saúde*, 26(1):125-9. 2008.

REGEZI, Joseph A., *et al*, **Patologia Bucal – Correlações Clinicopatológicas**, 3. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

REN, Yan-fang. **Dental Erosion: Etiology, Diagnosis and Prevention.** Disponível em: <<http://www.rdhmag.com/etc/medialib/new-lib/rdh/site-images/volume-31/issue-8.Par.3457.File.dat/1108RDH075-085.pdf>>. Acesso em: 12 out. 2011.

RIBAS, A.O, *et al*, **Anomalias do esmalte dental: Etiologia, Diagnóstico e tratamento**, UEPG Biol. Health Sci., Ponta Grossa, 10 (1): 23-36, mar. 2004.

RUGGIERO, S. L. **Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): initial discovery and subsequent development.** *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, v. 67, n. 5 Suppl, p. 13-18, 2009.

RUSSELL, R. G. G.; XIA, Z.; DUNFORD, J. E.; *et al*. **Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy.** *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1117, p. 209-257, 2007.

SALMAN, Abdul-basit A.; ALI, Nabel A.; JAWAD, Abdullah M.. **Effects of metronidazole, tinidazole, captopril and valsartan on taste**

and serum levels of zinc and magnesium. Saudi Medical Journal, Basrah, p. 209-213. 2009.

SANTOS, Paulo Sérgio da Silva et al. **Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento.** Revista Gaúcha de Odontologia, Porto Alegre, p. 339-344. set. 2009.

SARAL, Yanus et al. **Assessment of salivar and sérum antioxidante vitamins and lipid pedoxidation in patients with recurrent aphthous ulceration.** Tohoku J. Exp. Med., 206, 305-312, 2005.

SAÚDE, Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da. **Halitose.** Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/dicas/160halitose.html>>. Acesso em: 09 out. 2011.

SCULLY C. **Drug effects on salivary glands; dry mouth.** *Oral Dis* 9:165-176. 2003.

SCULLY, C, **Medicina oral e maxillofacial: bases do diagnóstico e tratamento,** Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

SCULLY, C.; FELIX, D. H.. Oral Medicine — **Update for the dental practitioner Oral malodour.** British Dental Journal, p. 498-500. 22 out. 2005.

SCULLY, C; BAGAN-SEBASTIAN, J. V..**Adverse drug reactions in the orofacial region.** *Crit Rev Oral Biol Med.* 01;15(4):221-39. Jul 2004.

SILVA LM & ROSELINO AMF. **Reações de hipersensibilidade a drogas (farmacodermia).** Revista Medicina, 36: 460-471, abr./dez. 2003.

SILVA, Carlos. et al. **Cevimelina: nova proposta terapêutica no tratamento da xerostomia.**RGO, Rio Grande do Sul, jun. 2008.

SMITH RG, BURTNER AP. **Oral side-effects of the most frequently prescribed drugs.** *Spec Care Dentist*; 14(3):96-102. Mar 1994.

SONIS ST. **Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity.** Oral Oncol Jan 1998.

SPOLARICH, Ann Eshenaur. **Adverse drug reactions and oral health.** Dimensions Of Dental Hygiene, Santa Ana, p. 22-26. nov. 2006.

SUMAIRI B. ISMAIL, *et al*, **Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation,** Journal of Oral Science, Vol. 49, No. 2, 89-106, 2007.

THUMBIGERE-MATH, V.; SABINO, M. C.; GOPALAKRISHNAN, R.; *et al*. **Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical features, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients.** Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, v. 67, n. 9, p. 1904-1913, 2009.

TOSTI A, PIRACCINI BM, PELUSO AM. **Contact and irritant stomatitis.** Semin Cutan Med Surg; 16(4):314-9; Dec. 1997.

TREDWIN, C.J.; SCULLY, C.; BAGAN-SEBASTIAN, J.-V.. **Drug-induced Disorders of Teeth.** Journal Of Dental Research, Valência, p. 596-602. 2005.

TWARDOWSCHY, Carlos A. *et al*. **Neuropatia trigeminal sensitiva e dermatite de contato facial por Anthurium sp.** Arq. Neuro-Psiquiatr. vol.65 no.3b São Paulo Sept. 2007.

WANNMACHER, LENITA; FERREIRA, MARIA BEATRIZ CARDOSO, **Farmacologia Clínica para Dentistas**, 3. ed., São Paulo: Guanabara Koogan, 2007.

WEIDEN, P *et al*. **Antipsychotic Side-effect Checklist (ASC) - Overview.** Journal Of Psychiatric Practice, Philadelphia, p. 41-47. jan. 2001.

ZELICKSON BD, ROGERS RS 3rd. **Drug reactions involving the mouth.** *Clin Dermatol.*;4(1):98-109 Jan-Mar 1986.

