

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Amanda Bessoni Pires
Ana Cláudia Andrade Madeira
Karen Mascarenhas D'Araújo
Luísa Diniz de Souza Grossi
Analina Furtado Valadão
Patrícia Gonçalves da Motta**

**REAÇÕES ADVERSAS NA CAVIDADE ORAL EM
DECORRÊNCIA DO USO DE MEDICAMENTOS – REVISÃO
DE LITERATURA**

IPATINGA

2016

Amanda Bessoni Pires
Ana Cláudia Andrade Madeira
Karen Mascarenhas D'Araújo
Luísa Diniz de Souza Grossi
Analina Furtado Valadão
Patrícia Gonçalves da Motta

**REAÇÕES ADVERSAS NA CAVIDADE ORAL EM
DECORRÊNCIA DO USO DE MEDICAMENTOS – REVISÃO
DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Metropolitano de Ensino Superior como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Orientadoras: Prof^a. Dr^a. Patrícia G. da Motta
Prof^a. Dr^a Analina Furtado Valadão

IPATINGA

2016

REAÇÕES ADVERSAS NA CAVIDADE ORAL EM DECORRÊNCIA DO USO DE MEDICAMENTOS – REVISÃO DE LITERATURA

**Amanda Bessoni Pires¹, Ana Cláudia Andrade Madeira¹, Karen
Mascarenhas D'Araújo¹, Luísa Diniz de Souza Grossi¹, Analina Furtado
Valadão² & Patrícia Gonçalves da Motta²**

1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docentes do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadoras do TCC.

RESUMO

Objetivo: descrever os principais medicamentos com potencial de efeitos colaterais na cavidade oral, agrupando os que causam efeitos adversos semelhantes. Fonte dos dados: estudo bibliográfico e descritivo por meio de utilização de estudos originais e atualizados a partir dos bancos de dados oficiais SciELO, PUBMED e LILACS. Priorizaram-se artigos em língua portuguesa, inglesa e espanhola, que incluíam revisões bibliográficas, meta-análises e relatos de casos publicados entre 2000 e 2015. Foram utilizados como descritores os termos: manifestações orais e medicamentos, lesões orais e medicamentos, mucosa oral e medicamentos e reação medicamentosa na cavidade oral. Desenvolvimento: dezenove artigos foram analisados detalhadamente e mostram predominância de relatos de caso. Vários medicamentos foram associados com alterações patológicas nos tecidos orais, sobretudo os medicamentos utilizados em oncologia e medicamentos com ação no sistema nervoso central. As reações adversas às drogas dependem do fármaco e são bastante variáveis, e dentre as encontradas destacam-se ulceração de mucosa, hiperplasia gengival, xerostomia e diminuição do fluxo salivar. Conclusão: algumas lesões são comuns a diferentes medicamentos e, dessa forma, é fundamental a observação correta da possibilidade de seqüela associada à terapia medicamentosa. Uma anamnese adequada com um levantamento do histórico médico completo do paciente é essencial para o profissional de saúde estar apto a fazer o diagnóstico das alterações e concluir o tratamento adequado para a solução do problema.

Palavras chave: Fármacos. Efeitos adversos. Manifestações orais.

Introdução

A terapia medicamentosa é de extrema importância para o tratamento e profilaxia de diversas patologias. Na maioria dos casos, os benefícios proporcionados superam os riscos. Entretanto, ainda não existem biomarcadores capazes de prever, com total segurança, qual grupo de pacientes responderá

positiva ou negativamente a um determinado medicamento, e ainda quais reações adversas serão vivenciadas sob as mesmas condições de tratamento (SHASTRY, 2006).

As reações adversas a medicamentos são definidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como “uma resposta nociva e não intencional ao uso de um medicamento que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para a modificação de função fisiológica”. Seu conceito expressa o risco inerente de problemas com os medicamentos, quando usados corretamente (OMS, 1972). Podem envolver todos os órgãos e sistemas do corpo e são influenciadas por fatores individuais, como genética, pois dependem da participação de enzimas e proteínas, além de fatores gerais, como o meio ambiente (NORA; FRASER, 1991; EMERICK et al., 2014).

Reações adversas a medicamentos constituem um problema importante na prática do profissional da área da saúde, já que essas reações são causas de hospitalização, aumento no tempo de permanência hospitalar e da morbimortalidade. Além disso, modificam negativamente a qualidade de vida do paciente, favorecem a perda de confiança do paciente para com o médico, aumentam os gastos, podendo ainda retardar tratamentos, visto que podem simular enfermidades (MACHADO; SANTOS, 2015).

Muitas das reações adversas aos fármacos apresentam-se na cavidade oral. Essas manifestações orais são frequentes, podendo muitas vezes estar diretamente relacionadas a afecções sistêmicas ou a algumas terapêuticas instituídas, sendo em alguns casos, o primeiro sinal e sintoma a se manifestar (LOUREIRO et al., 2004; RIBEIRO et al., 2012).

Em razão da ampla variabilidade de respostas adversas reveladas na mucosa oral, é primordial que os profissionais da área de saúde reconheçam as alterações na cavidade oral e por meio de uma anamnese dirigida e bem realizada identifiquem provável relação de causa-efeito (LOUREIRO et al., 2004).

Nesse contexto, esta revisão de literatura objetiva descrever os principais medicamentos com potencial de efeitos colaterais na cavidade oral, agrupando os medicamentos que causam efeitos adversos semelhantes, a fim de oferecer aos profissionais de saúde maior conhecimento sobre o assunto.

Métodos

Estudo bibliográfico e descritivo por meio de utilização de estudos originais e atualizados. Os dados foram coletados em artigos científicos, livros e trabalhos de conclusão de curso. Destaca-se o uso dos bancos de dados SciELO, PUBMED e LILACS. Sites oficiais na internet também foram utilizados para fins de pesquisa. Utilizaram-se, como critério de seleção, os artigos em língua portuguesa, inglesa e espanhola, que incluíam revisões bibliográficas, meta-análises e relatos de casos publicados entre 2000 e 2015.

Foram utilizados como descritores os termos “manifestações orais e medicamentos”, “lesões orais e medicamentos”, “mucosa oral e medicamentos” e “reação medicamentosa na cavidade oral”.

Após leitura do título e resumo, foram pré-selecionados 40 estudos, sendo posteriormente selecionados 19 para análise detalhada, por atenderem diretamente aos objetivos da pesquisa.

Desenvolvimento

As exposições tóxicas a agentes químicos compreendem um importante problema de saúde pública, para o qual foi estimada, no ano de 2004, uma carga de doenças que resultou em 4.9 milhões de óbitos no mundo, dado ainda subestimado devido ao sub-registro, a multiplicidade de agentes químicos disponíveis e das formas de exposição (PRÜSS-USTÜN et al., 2011). Os medicamentos estão entre os principais agentes responsáveis pelas intoxicações, e a facilidade de acesso ao grande número de formulações disponíveis no mercado contribui para o aumento dos casos de intoxicações. Até abril de 2015, o Food and Drug Administration, catalogou 31.982 apresentações farmacológicas disponíveis para utilização (FDA, 2015).

Os medicamentos apresentam influências sistêmicas, como endócrinas, imunológicas e psicológicas e têm papel importante no equilíbrio da saúde bucal. Os tecidos orais relacionam-se com o restante do corpo, pois estão em constante conexão através do sangue, sistema linfático e nervoso. Sendo assim, muito frequentemente as manifestações orais revelam-se como primeiro sinal de uma

desordem sistêmica e o exame da cavidade oral pode denunciar sobre o comportamento sistêmico do paciente (RIBEIRO et al., 2012).

Muitas reações adversas aos medicamentos são mediadas pelo sistema imune e são alergias às drogas. Há três mecanismos envolvidos nas alergias às drogas: reações mediadas a IgE ligada aos mastócitos; reações alérgicas envolvendo reação citotóxica na qual os anticorpos se ligam a uma droga que já está ligada a uma superfície celular; e, prolongamento da circulação do antígeno sensibilizando o sistema imune, o que estimula a produção de mais anticorpos contra a droga (ABDOLLAHI; RADFAR, 2002).

As reações não imunológicas independem dos anticorpos, afetam diretamente os mastócitos causando liberação de mediadores químicos, podendo resultar de uma superdosagem ou toxicidade, ou estarem relacionados à afinidade de receptores específicos (ABDOLLAHI; RADFAR, 2002).

Sanches Júnior et al. (2010) destacam a importância de uma rápida identificação do padrão de reação adversa relacionado com a droga desencadeante e da possível toxicidade dose-limitante. Desta forma é de extrema importância para os profissionais de saúde, sobretudo os dentistas e os médicos, conhecerem as manifestações específicas e relacioná-las aos efeitos dos medicamentos em uso.

Resultados

Tendo como desfechos principais os medicamentos e as manifestações orais associadas, os resultados deste estudo estão apresentados resumidamente no Quadro 1, com destaque para as classes dos medicamentos, os medicamentos e as manifestações orais.

Informações mais detalhadas dos principais resultados dos artigos selecionados estão sumarizados no Quadro 2 (APÊNDICE A). Dezenove artigos foram analisados detalhadamente e estão dispostos em ordem cronológica de publicação. Destacam-se os principais pontos avaliados: autores, local de realização, manifestações orais observadas e o medicamento relacionado.

Os estudos selecionados mostram predominância de relatos de caso, sendo doze dos dezenove estudos.

Ressaltam-se limitações para comparar os resultados obtidos nos estudos, uma vez que houve diferenças nos desenhos metodológicos utilizados pelos

diversos autores e ao baixo número de indivíduos investigados na maioria das pesquisas.

São também apresentadas informações sobre os medicamentos e as principais lesões destacadas nos artigos consultados.

QUADRO 1: Classes de medicamentos - Medicamentos - Manifestação Oral

CLASSES DE MEDICAMENTOS	MEDICAMENTO	MANIFESTAÇÃO ORAL
Anticonvulsivantes	Carbamazepina	Lesões liquenoides. Granuloma piogênico extragengival
	Fenitoína	Hiperplasia gengival
Antidepressivos Tricíclicos	Amitriptilina; Imipramina	Baixo fluxo salivar
Antidepressivos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (IRSS)	Fluoxetina; Sertralina	Baixo fluxo salivar
Benzodiazepínicos	Alprazolam; Bromazepam; Clonazepam; Diazepam; Flurazepam; Lorazepam; Flunitrazepam	Baixo fluxo salivar
Antimicrobianos	Azitromicina Amoxicilina	Úlceras irregulares e hemorrágicas na mucosa oral (Eritema Multiforme)
	Levofloxacina	Placas hiperpigmentadas em mucosa oral e língua; Lesões liquenoides
Anticorpo Monoclonal	Denosumab	Osteonecrose de mandíbula
	Obinutuzumab	Úlceras e erosões
Bifosfonatos	Ácido Zoledrônico	Osteonecrose dos maxilares
Imunossupressor	Ciclofosfamida; Doxorubicina	Hiperpigmentação da língua
	Ciclosporina	Hiperplasia gengival
Quimioterápicos	Adriamicina; Ciclofosfamida; 5-Fluorouracil; Cisplatina	Herpes; Mucosite; Xerostomia; Lesão aftosa; Candidíase
	Taxol	Herpes; Xerostomia; Lesão aftosa; Candidíase
	Vincristina	Xerostomia
	Metotrexato	Mucosite
Bloqueador de Canal de Cálcio	Anlodipina; Nifedipina	Hiperplasia gengival
Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA)	Não especificado	Hiperplasia gengival
Betabloqueadores	Não especificado	Hiperplasia gengival
Fitoterápicos	Extrato de Própolis	Úlcera oral
Antiinflamatórios não esteroidais	Diclofenaco de Sódio	Úlcera oral
Vitaminas	Sulfato Ferroso	Úlcera oral

ANTICONVULSIVANTES

Os anticonvulsivantes são fármacos utilizados para tratar convulsões e epilepsias. O objetivo do tratamento de pacientes com essa morbidade é evitar recorrência e consequências das crises, promovendo uma melhor qualidade de vida ao doente. Os medicamentos representantes dessa classe são fenitoína, carbamazepina, valproato, fenobarbital e etossuximida (RANG et al., 2015).

Essas drogas são utilizadas por um enorme contingente de pessoas em todo o mundo, tanto no tratamento das epilepsias como para outros fins, frequentemente por um longo tempo. Por essas razões, torna-se fundamental o conhecimento sobre os potenciais efeitos adversos desses medicamentos, fazendo-se necessária a escolha de um fármaco que cause o mínimo de efeitos colaterais (BORTOLINI et al., 2009; RANG et al., 2015).

A fenitoína é a droga de primeira linha para o tratamento de epilepsia e outras doenças convulsivas. Seu uso, no entanto, não é isento de efeitos adversos, sendo a hiperplasia gengival um dos mais comuns que acometem a cavidade bucal. Esta droga pode afetar os tecidos periodontais, modificando-lhes a resposta imuno-inflamatória, principalmente da gengiva (SAITO et al., 2000; LINS et al., 2005). Nem todos os pacientes tratados com fenitoína desenvolvem crescimento gengival, sendo que o tempo de tratamento, a dose e os níveis plasmáticos da droga são fatores diretamente relacionados com o surgimento de hiperplasia gengival. (COSTA; GASPARINI; VALSECIA, 2003).

A carbamazepina, em monoterapia, é eficaz no tratamento da epilepsia, sendo fármaco de primeira escolha em crises parciais simples e complexas e nas generalizadas tônico clônicas secundárias a uma descarga focal. Tem maior índice terapêutico do que fenitoína, e sua relação dose-concentração plasmática é linear. Tem menos efeitos adversos do que fenitoína ou fenobarbital, cuja incidência pode ser minimizada por alteração do intervalo entre doses ou uso de preparações de liberação prolongada. Em casos de insucesso com monoterapia, mostra-se sinérgica com ácido valproico (FUCHS, WANNMACHER; FERREIRA, 2011).

Segundo Artico et al. (2011), o uso da carbamazepina pode induzir o aparecimento de lesões liquenoides na mucosa oral, que podem envolver consideravelmente com a interrupção do uso da droga.

De acordo com Ghalayani, Hajisadeghi, Babadi (2013) a terapia com carbamazepina se associou ao aparecimento de granuloma piogênico extragengival, apesar de ser uma manifestação rara.

ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

Os antidepressivos tricíclicos (ADTs), como amitriptilina, desipramina, imipramina e nortriptilina, além de utilizados no tratamento dos transtornos do humor, como a depressão, são os fármacos que apresentam maior número de estudos e evidências científicas comprovando sua eficácia na farmacoterapia da dor neuropática (AGUIAR et al., 2011; MEDAWAR; MATHEUS, 2012).

Os ADTs atuam não somente sobre a recaptção da noradrenalina, serotonina e dopaminas, mas também agem bloqueando os receptores: histaminérgicos, alfa-adrenérgicos e muscarínicos (STAHL, 2014). A ação nesses outros receptores possivelmente causa os seus principais efeitos colaterais. Os mais descritos são: hipotensão ortostática, mioclonias, convulsão, visão turva, xerostomia, tremores, constipação intestinal, taquicardia e hipotensão ortostática. A diminuição do fluxo salivar ocorre quase que na totalidade dos pacientes, causando-lhes um incômodo e podem ter como consequências gengivite e glossite (RANG et al., 2015).

Cabrera et al. (2007) ao analisarem pacientes idosos em uso de amitriptilina e imapramina constataram um baixo fluxo salivar.

ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (IRSS)

Desenvolvidos a partir dos antidepressivos tricíclicos, os IRSS foram assim classificados devidos a sua baixa afinidade conhecida por receptores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos e maior afinidade pelo bloqueio das proteínas de recaptção da serotonina. Os ISRS são geralmente bem tolerados em doses terapêuticas e praticamente isentos de risco em cardiopatas (AGUIAR et al., 2011).

Embora compartilhem o principal mecanismo de ação, os ISRSS são estruturalmente distintos com marcadas diferenças no perfil farmacodinâmico e farmacocinético. A potência da inibição de recaptção da serotonina é variada,

assim como a seletividade por noradrenalina e dopamina (MORENO, R.A; MORENO, D.H; SOARES, 1999).

Em função de sua ação seletiva, apresentam perfil mais tolerável de efeitos colaterais, existindo também diferenças entre os principais efeitos colaterais dos diferentes ISRSs. De forma geral, os efeitos colaterais mais frequentemente relatados estão relacionados aos efeitos serotoninérgicos, como gastrintestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia), psiquiátricos (agitação, ansiedade, insônia, ciclagem para mania, nervosismo), alterações do sono, fadiga, efeitos neurológicos (tremores, efeitos extrapiramidais), perda ou ganho de peso e disfunções sexuais. Muitos usuários relatam ainda diminuição do fluxo salivar (GOLDSTEIN; GOODNICK, 1998; RANG et al., 2015). Esse mesmo efeito foi observado por Cabrera et al. (2007) ao avaliar idosos em uso de sertralina e fluoxetina.

Para Perotto et al. (2007), os antidepressivos estão dentre os principais grupos de medicamentos que causam xerostomia.

BENZODIAZEPÍNICOS

Os benzodiazepínicos (BZDs) são drogas psicotrópicas que atuam no sistema nervoso central (SNC), agindo no controle de insônia, epilepsia, transtorno de ansiedade e pânico, além de auxiliar no tratamento de muitas psicoses, como abstinência alcoólica e realização de procedimentos cirúrgicos. Atualmente essa classe é uma das mais prescritas no mundo, representando 85% de todas as vendas de psicotrópicos (MEZZARI; ISER, 2015).

A baixa capacidade de depressão do SNC e sua alta eficácia terapêutica foram os cruciais motivos para a prescrição médica dos BZDs. Entretanto, ao final dos anos 70, foram realizadas pesquisas que demonstraram o surgimento de efeitos indesejáveis em relação ao uso indiscriminado desses medicamentos. Uma grande apreensão em relação ao uso dos BZDs é seu potencial de induzir a tolerância e a dependência ao medicamento (OLIVEIRA; LOPES; CASTRO, 2015).

Os BZDs podem estar relacionados à inibição da função das glândulas salivares, incluindo a secreção de proteínas e enzimas, ou alteração da composição salivar. O Clonazepam está associado à sensação de queimação bucal e xerostomia (ABDOLHAI; RADFAR, 2002; AMARAL; MIRANDA; PIRES, 2009).

Em estudo realizado por Cabrera et al. (2007), ao avaliarem a relação entre o fluxo salivar e o uso de drogas psicoativas em 267 idosos funcionalmente independentes, foi observada a ocorrência de baixo fluxo salivar associada ao uso de drogas com ação central, sobretudo os BZDs.

Em adição Amaral, Miranda e Pires (2009) relatam uma íntima relação dos BZDs com o aparecimento de glossites.

ANTIMICROBIANOS

Antimicrobianos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de fungos ou bactérias. Podem ser classificados como bactericidas, quando causam a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano (WALSH, 2003).

O combate às infecções bacterianas somente se tornou viável com a descoberta dos antibióticos. O primeiro antibiótico a ser empregado com resultado foi a penicilina, descoberta por Alexander Fleming em 1928; essa droga se tornou disponível para uso em massa no ano de 1940. Gradativamente, novas classes de antibióticos foram produzidas e são usadas de acordo com o tipo de bactéria, do local e da gravidade da infecção. No decorrer dos anos, os antibióticos elevaram a sobrevivência após traumas graves, cirurgias, partos e infecções gerais (principalmente as respiratórias) (NOVARETTI; AQUINO; PISCOPO, 2014).

Porém, o emprego indiscriminado ou sem critérios dos antibióticos em pacientes tem acelerado o processo de resistência microbiana (MORAIS; PEREIRA; FRANCO, 2011).

Os antibióticos estão entre os medicamentos mais prescritos, sobretudo em hospitais e são responsáveis por 20% a 50% dos gastos com medicamentos. Estima-se que seu uso seja inapropriado em cerca de 50% dos casos, e vários estudos apontam os antibióticos como um dos grupos medicamentosos que mais causam eventos adversos (OTERO; DOMÍNGUEZ, 2000; MAZZEO et al., 2004).

O eritema multiforme é uma doença dermatológica vésico-bolhosa que se caracteriza por desordem inflamatória, que surte efeitos sobre a pele e mucosas. O eritema multiforme se apresenta como uma condição mucocutânea, bolhosa e ulcerativa de etiopatogenia incerta. Provavelmente se trata de um processo imunologicamente mediado, embora possa ser associado, na grande maioria das

vezes, a processos infecciosos procedentes, como herpes simples ou *Mycoplasma pneumoniae*, ou a exposição a várias drogas e medicamentos (BADU et al., 2010).

Shah et al. (2014) relataram dois casos de Eritema Multiforme nos quais associou-se diclofenaco de sódio a azitromicina e diclofenaco de sódio a amoxicilina. Essas combinações parecem ter sido o fator precipitante, já que as ulcerações orais tiveram início súbito dentro de alguns dias após a ingestão e foram resolvidas com a interrupção do uso dessas.

Em outro estudo, Byun et al. (2014), ao investigarem o efeito de drogas antituberculose, observaram o aparecimento de erupções liquenoides e também placas hiperpigmentadas em mucosa oral e língua. As manifestações ocorreram após substituir a isoniazida, devido resistência, por levofloxacino.

ANTICORPOS MONOCLONAIS

Os anticorpos monoclonais, como terapia alvo, têm alta especificidade com poucos efeitos colaterais e é o foco de muitas pesquisas nas doenças que necessitam de tratamento clínico ou cirúrgico agressivo (SANTOS et al., 2006). Em 1986 foi aprovado, pela Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (FDA) o OKT-3, o primeiro anticorpo monoclonal para uso humano (GOSWAMI et al., 2013). O OKT-3 é mais conhecido como Muromonab CD-3, é indicado na rejeição aguda ao transplante de órgãos sólidos, contudo em 2011 foi retirado do mercado por apresentar um grande número de efeitos adversos, inerentes a este tipo de anticorpos, e pelo baixo número de vendas (DUCANCEL; MULLER, 2012).

Denosumab é um anticorpo monoclonal usado no tratamento da osteoporose aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) (FDA, 2010). Ele liga-se a uma proteína envolvida na formação e sobrevivência de osteoclastos, células responsáveis pela reabsorção óssea.

Os dados de Olate et al. (2014) mostram relação entre denosumab e a ocorrência de osteonecrose de mandíbula e destacam que para evitar a necrose deve-se tomar condutas como manter uma boa higiene oral, limitar o consumo de álcool e cessar o uso de cigarros.

Outros casos isolados de reações ao uso de Denosumab já foram também relatados na literatura. Um estudo de meta-análise realizado por Qui et al. (2014),

apontam a necessidade de mais investigações para avaliar o potencial do medicamento na gênese da osteonecrose.

Obinutuzumab é um anticorpo monoclonal que tem se mostrado efetivo no tratamento de Linfomas não-Hodgkin. Os resultados das pesquisas iniciais são promissores, entretanto os efeitos colaterais ainda não são muito conhecidos. Bakkour e Coulson (2012) relatam o caso de um paciente do gênero masculino de 62 anos de idade que apresentou erupções liquenoides no tronco, costas, braços e pernas após o uso de Obinutuzumab. O paciente também apresentou úlceras e erosões na boca. Os autores foram os primeiros a relatar lesões na cavidade oral provocadas pelo Obinutuzumab, esses acreditam que a droga é promissora, mas alertam para a necessidade de mais investigações que visem identificar efeitos colaterais, sobretudo as lesões cutâneas.

BIFOSFONATOS

Bifosfonatos são fármacos antirreabsortivos utilizados com a finalidade de impedir a perda óssea. Acredita-se que esses agentes suprimem diretamente a reabsorção óssea por meio da inibição da deposição dos osteoclastos, aumentando a morte programada dessas células. Desse modo, menos tecido ósseo é decomposto durante o ciclo de remodelação (PAZ; PAIVA; BARBOSA, 2014). São considerados o tratamento de primeira linha nos pacientes com osteoporose (TOY et al., 2015).

Apresentam eficácia comparável ao tratamento da reposição hormonal como profilaxia para perda óssea e produzem um efeito positivo comprovado nos índices de fraturas vertebrais sintomáticas e assintomáticas, bem como no índice de fraturas não vertebrais (antebraço e quadril) (PAZ; PAIVA; BARBOSA, 2014).

Os bifosfonatos podem apresentar reações adversas, a maior parte focada no sistema digestivo, tais como náuseas, vômitos, diarreia, esofagite com possível evolução para o aparecimento de úlceras esofágicas, além de dores ósseas, musculares, articulares e reações alérgicas (CAMPOS et al., 2003).

Migliorati et al. (2006) relataram uma complicação oral, de interesse para a classe odontológica, denominada Osteonecrose dos Maxilares ou Osteonecrose associada aos Bifosfonatos. Reação adversa também relatada por Scansetti et al. (2013) que observaram ainda a relação de osteonecrose com a forma de

administração da medicação, em que a ocorrência dessa patologia apresenta uma menor incidência pela via oral quando comparada a intravenosa. Trata-se de uma séria reação adversa que acomete os ossos maxilares, provocando grande destruição tecidual.

A maior série dos casos encontrada na literatura foi publicada por Ruggiero et al. (2009), que relataram 63 casos de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos.

IMUNOSSUPRESSORES

Os imunossupressores são drogas que agem na divisão celular (BRESSAN et al., 2010). São usados para suprimir rejeição em receptores de transplante de órgãos e para tratar uma variedade de doenças inflamatórias e imunopatias (BRASIL, 2010).

São usados para modular a resposta imune de três maneiras: imunossupressão, tolerância e imunoestimulação. Quatro classes principais desses fármacos imunossupressores compreendem glicocorticoides, inibidores da calcineurina, agentes antiproliferativos e antimetabólitos, e os anticorpos. O eixo central da imunomodulação é a indução e manutenção da tolerância imunológica, o estado ativo de não resposta a antígeno específico (BRASIL, 2010).

Pacientes imunossuprimidos apresentam, com frequência, alterações bucais, visto que a boca, em condições normais, funciona como uma barreira física local de defesa imunológica contra patógenos (RIBEIRO et al., 2012).

Araújo et al. (2005) relataram que fármacos imunossupressores, tais como os corticosteroides sistêmicos e inalatórios (beclometazona), estão comumente relacionados a infecções oportunistas na boca. Isso se deve à ação supressora da atividade inflamatória, impedindo a atuação de células de defesa, tais como, linfócitos T, macrófagos e enzimas responsáveis pela lise de corpos estranhos. Dentre as infecções oportunistas, destaca-se a candidose.

Gusmão et al. (2009) evidenciaram que a ciclosporina-A é associada com outros medicamentos, como corticosteroides e antibióticos, para evitar a rejeição e infecção dos órgãos transplantados. Constata-se que o aumento gengival se apresenta clinicamente com maior severidade, quando combinado (ciclosporina-A +

nifedipina), em especial no paciente que recebe transplante renal, em razão da hipertensão arterial ser constante neste.

Loureiro et al. (2004) também citaram a ciclosporina como causa de hiperplasia gengival em cerca de 30% dos pacientes.

Além disso, Alfreijat (2013) relatou hiperpigmentação lingual após tratamento com doxorubicina e ciclofosfamida.

QUIMIOTERÁPICOS

Quimioterápico é um composto químico que, quando aplicado ao tratamento do câncer, é chamado de quimioterapia antineoplásica. Apesar da constante evolução dos estudos, ainda é um dos grupos farmacológicos mais tóxicos conhecidos. Provocam lesões estruturais e modificações da fisiologia e bioquímica humana, algumas irreversíveis, podendo limitar seu uso em tratamentos (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2011). Os quimioterápicos são muito utilizados no tratamento do câncer devido ao aumento observado na sobrevivência dos portadores da doença e a sua alta incidência de cura tumoral. Interferem no crescimento e divisão celular, podendo ser utilizados isolados ou associados a outros fármacos com o intuito de eliminar células tumorais do organismo. Podem ser administrados pelas vias oral, subcutânea, intra-arterial, intramuscular, intratecal, intraperitoneal, intravesical, por aplicação tópica e intrarretal, sendo a intravenosa a mais utilizada. A quimioterapia pode ser dividida em neoadjuvante, quando antes da cirurgia objetivando avaliar a resposta antineoplásica e reduzir o tumor, e em quimioterapia adjuvante, feita após tratamento cirúrgico a fim de erradicar micrometástases (TADOKORO; FONSECA, 2000; BONASSA, 2005).

A pele, as mucosas, os anexos (glândulas sebáceas e sudoríparas) e os fâneros (pelos e unhas) são tecidos de rápida proliferação celular, portanto muito susceptíveis a desenvolverem reações adversas (tóxicas ou por hipersensibilidade) advindas do tratamento antineoplásico sistêmico (SANCHES JÚNIOR et al., 2010).

Para Segaeert et al. (2005) e Epstein; Schubert (2003), cerca de quarenta por cento (40%) dos doentes em tratamento apresentam algum tipo de complicação oral.

Loureiro et al. (2004), constatou porcentagem semelhante aos estudos supracitados de complicação bucal como resultado no tratamento de câncer. As drogas citotóxicas como (metrotexato, 5-fluorouracil, 6-mercaptopurina, clorambucil,

dexorubicina e bleomicina), destroem as células da mucosa como resultado da inibição da mitose epitelial, induzindo atrofia, propiciando o desenvolvimento de estomatite e de ulcerações espontâneas ou traumáticas. Esse quadro frequentemente se manifesta 4 a 7 dias após o início do tratamento quimioterápico e geralmente caracteriza-se por um eritema doloroso generalizado.

Alfreijat (2013), Blaya e Saba (2011) relataram a presença de hiperpigmentação da mucosa oral e língua associada ao uso de quimioterápicos.

Mucosite, afta, candidíase, herpes e xerostomia foram citadas em diversos estudos como Hespanhol et al. (2007), Kreuger et al. (2009), Caldas Júnior et al. (2015) e Huang et al. (2015).

BLOQUEADORES DE CANAIS DE CÁLCIO

Os antagonistas de canais de cálcio representam um grupo heterogêneo de drogas, divididos em três principais famílias: os diidropiridínicos, as fenilalquilaminas, e os benzotiazepínicos. Essas drogas desempenham ações distintas sobre o sistema cardiovascular, podendo ser mais específicas e potentes na musculatura vascular arterial sistêmica, coronariana e miocárdica, ou no sistema de condução cardíaca. São drogas neutras quanto ao metabolismo glicídico, lipídico, ou eletrolítico. Promovem regressão da hipertrofia ventricular esquerda e melhoram o desempenho diastólico do ventrículo esquerdo, porém algumas podem deteriorar a função sistólica na presença de falência miocárdica (RANG et al., 2015).

Têm ação anti-hipertensiva pela diminuição da concentração de cálcio nas células musculares lisas vasculares, o que resulta na redução da resistência vascular periférica (SBHA, 2010).

São anti-hipertensivos eficazes e reduzem a morbidade e mortalidade cardiovasculares. Deve-se dar preferência aos bloqueadores dos canais de cálcio de longa duração de ação intrínseca ou por formulação galênica que permita uma liberação controlada. Estudo de desfecho reafirmou a eficácia, tolerabilidade e segurança do uso dessa classe de medicamentos no tratamento da hipertensão arterial de pacientes com doença coronariana. Não são recomendados agentes de curta duração (SBHA, 2010).

Para Costa, Gasparini e Valsecia (2003) e Gusmão et al. (2008), os bloqueadores dos canais de cálcio podem induzir alterações no metabolismo do colágeno, responsável pelo surgimento da hiperplasia gengival.

Gusmão et al. (2008) relataram a ocorrência de pacientes com crescimento gengival que fazem uso desses medicamentos, especialmente a nifedipina. Essa manifestação foi descrita na literatura na década de 80, tendo uma prevalência em torno de 15 a 81%, onde o volume gengival pode ser diferenciado entre os indivíduos.

Pradhan e Mishra (2009) indicaram como abordagem para a hiperplasia gengival a redução da dose do fármaco ou a substituição. Entretanto, Gusmão et al. (2008) não indicaram a suspensão temporária, uma vez que o indivíduo necessita do medicamento para a estabilidade da sua condição sistêmica.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

Os Inibidores de conversão de angiotensina (IECA) bloqueiam a conversão de angiotensina I em angiotensina II, reduzindo a secreção de aldosterona e vasopressina e, conseqüentemente diminui a atividade do sistema nervoso simpático. No entanto, esse bloqueio de produção de angiotensina II não impede sua ação por outras vias, pois o IECA não inibe a ativação dos receptores AT1 e AT2, importantes para ação desse peptídeo. Os IECAs induzem dilatação venosa e arterial, melhorando função cardíaca, reduzindo sintomatologia, contribuindo para a diminuição da mortalidade (GUIMARÃES et al., 2014).

Os IECAs são em geral bem tolerados, sendo a tosse seca o principal efeito colateral relatado. Geralmente requer suspensão do IECA, que pode ser trocado por um bloqueador do receptor da angiotensina (BRA), quando indicado. Efeito clássico dos IECAs é a piora da função renal, mais frequente em pacientes com desidratação, insuficiência cardíaca, em uso de anti-inflamatórios e com doença micro e/ou macrovascular renal (GONZAGA; PASSARELLI; AMODEO, 2009).

Outros efeitos colaterais menos comuns incluem redução discreta da hemoglobina, alterações no paladar, leucopenia e angioedema intestinal (GONZAGA; PASSARELLI; AMODEO, 2009).

No estudo de Díaz e Rodríguez (2009), relacionou-se o uso de IECAs com alterações do paladar, além de hipossalivação, úlceras aftosas, pênfigo bolhoso, angioedema como manifestações orais mais comuns.

BETABLOQUEADORES

Os betabloqueadores adrenérgicos constituem uma classe terapêutica que apresenta como mecanismo de ação comum o bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos, porém com perfis farmacológicos diferentes. As diferenças relacionam-se à seletividade dos receptores beta-adrenérgicos, à lipossolubilidade e às ações vasodilatadoras de alguns medicamentos da classe (BORTOLOTTO; CONSOLIM-COLOMBO, 2009). Seus vários mecanismos anti-hipertensivos envolvem diminuição inicial do débito cardíaco, redução da secreção de renina, readaptação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas. Embora tenham conhecido perfil farmacológico, dados recentes disponíveis não apontam o uso dos betabloqueadores como primeira escolha para o tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), por não se mostrarem eficazes em reduzir o risco da doença arterial coronariana e da mortalidade (BRASIL, 2010).

As três classes de betabloqueadores apresentam diferentes mecanismos de ação. Os não seletivos bloqueiam os receptores dos subtipos b1 e b2-adrenérgicos. Os seletivos apresentam ação mais específica, bloqueando os receptores b1. Por fim, os mistos que, além de bloquear os receptores b-adrenérgicos, apresentam ação vasodilatadora devido ao bloqueio dos receptores a1-adrenérgicos e também apresentam efeito antioxidante. O principal mecanismo dos betabloqueadores em diminuir a pressão arterial está relacionado ao seu efeito vasodilatador, promovendo menor fibrose miocárdica e redução do risco de desenvolver doenças cardiovasculares. Além disso, existem evidências de apresentarem função anti-inflamatória e antioxidante (GOESSLER; POLITO, 2011).

A hipossalivação está presente como efeito adverso na maioria dos medicamentos anti-hipertensivos, pois essas drogas têm como mecanismo de ação a redução do fluxo simpático de várias formas, inibindo a recaptção das catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), diminuindo a neurotransmissão adrenérgica ou diminuindo a resposta ao estímulo simpático. Desta forma, o efeito causado nesses receptores é a diminuição do estímulo secretor das glândulas

salivares (COSTA et al., 2013). Díaz e Rodríguez (2009) também relataram hipossalivação com o uso de betabloqueadores.

FITOTERÁPICOS

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), medicamento fitoterápico é aquele obtido exclusivamente de matérias-primas de origem vegetal, com qualidade constante e reprodutível e que tantos os riscos quanto à eficácia sejam caracterizadas por levantamentos etnofarmacológicos, documentações técnico científicas em publicações ou ensaios clínicos. Os compostos fitoterápicos podem ser utilizados nas mais variadas fórmulas, como cápsulas, comprimidos, géis, pomadas, soluções aquosas, soluções hidroalcoólicas e infusões (NICOLETTI et al., 2007; FRANCISCO, 2010).

O uso dos fitoterápicos tem como finalidade prevenir, curar ou minimizar os sintomas das doenças, com um custo mais acessível à população e aos serviços públicos de saúde, comparativamente àqueles obtidos por síntese química, que são em geral mais caros, devido às patentes tecnológicas envolvidas (TOLEDO et al., 2003; DI STASI, 1994).

Própolis de *Apis mellifera L.* (Hymenoptera, Apidae) é um produto da colmeia, elaborado a partir de exsudatos de resinas que as abelhas recolhem de determinadas plantas. A composição química da própolis é complexa e relacionada à diversidade vegetal encontrada em torno da colmeia. Embora a própolis seja utilizada em medicina popular por milhares de anos, a falta de padrões que avaliem de maneira precisa suas atividades farmacológicas dificulta a padronização de produtos comerciais que garantam sua eficácia e segurança terapêutica para humanos e outros animais (MENEZES, 2005).

Pesquisas atribuem à própolis ações antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória, anticarcinogênica e anti-HIV. Há relatos de eficiente atividade bacteriostática e bactericida em relação a diversos gêneros de bactérias Gram positivas e Gram negativas (ALENCAR et al., 2007; SAWAYA; CUNHA; MARCUCCI, 2011).

Wimardhani e Soegyanto (2014) relataram o aparecimento de ulceração na mucosa oral após o uso tópico de extrato de própolis concentrado, em algodão e

diluído em água. A alta concentração do componente de etanol (50-70%) nesse composto pode ter sido a causa da lesão ulcerosa.

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINES)

Os Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) são um dos grupos farmacológicos mais prescritos e consumidos no mundo. O motivo para a utilização em demasia vão desde a venda sem receita médica ao uso em várias síndromes inflamatórias, como prevenção de eventos isquêmicos, cardiovasculares e cerebrovasculares (ESPINOZA; SOTO, 2015).

Os AINES possuem ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética por bloqueio da síntese de prostaglandinas mediante a inibição da ciclooxigenase 1 (COX-1) e ciclooxigenase 2 (COX-2), formando subgrupos de AINES seletivos e não seletivos para COX-2 (SILVA; MENDONÇA; PARTATA, 2014).

As propriedades farmacológicas dos AINE's decorrem especialmente da ação inibitória sobre a COX-2, ao passo que as reações adversas são consequentes da inibição da COX-1. O uso exagerado de AINE trazem inúmeras complicações: riscos cerebrovasculares, renais, hepáticos, cardiovasculares e trombóticos, gastrintestinais, gestacionais e fetais (SILVA; MENDONÇA; PARTATA, 2014).

Não foram encontrados outros estudos que relacionassem os AINES ao surgimento de úlceras orais. Tal manifestação foi observada e relatada por Shah et al. (2014) em dois casos, quando o paciente fazia o uso de diclofenaco de Sódio associado à antibióticos como amoxicilina e azitromicina.

VITAMINAS

A alimentação e a nutrição sempre foram vistas como fundamentais para a satisfação das necessidades do organismo. Os micronutrientes têm um papel importante na prevenção de doenças com alto impacto na qualidade de vida. O consumo adequado de vitaminas e minerais é importante para a manutenção das diversas funções metabólicas do organismo. Assim, a ingestão inadequada desses micronutrientes pode potencialmente levar a estados de carência nutricional, sendo conhecidas diversas manifestações patológicas por ela produzidas, havendo,

consequentemente, necessidade de suplementação das mesmas como tratamento ou profilaxia (VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, 1997; ARAÚJO et al., 2013).

Liabeuf et al. (2014) demonstraram relação entre a utilização de comprimidos de Sulfato Ferroso e o surgimento de ulceração oral em paciente devido ao uso do medicamento macerado. A retirada do fármaco levou à rápida resolução da ulceração. Os autores mostram ainda os resultados de uma revisão realizada no banco de dados francês, a qual aponta outros nove casos ocorridos em idosos, principalmente em pacientes que apresentavam doenças cognitivas que provocam disfagia ou tempo prolongado de comprimidos na boca. Oito dos nove pacientes eram mulheres e tinham em média 81 anos.

Os autores comentam sobre a necessidade de um maior cuidado na utilização de comprimidos de sulfato ferroso em pacientes dessa faixa etária, pois nessa idade é comum algum comprometimento neurológico que pode dificultar a manifestação de desconforto ou dor. É muito comum também dificuldades de deglutição, o que aumenta o contato do fármaco com a mucosa oral favorecendo ocorrência das lesões.

Conclusão

Um grande número de medicamentos pode provocar reações adversas na cavidade oral. Os profissionais de saúde devem estar atentos a essas reações nos tecidos bucais para preveni-las ou mesmo tratá-las quando possível. As manifestações clínicas mais comuns de reações adversas a medicamentos na boca são xerostomia, hiperplasia gengival, ulcerações, baixo fluxo salivar, mucosite, lesões aftosas e hiperpigmentação.

Algumas lesões são comuns a diferentes medicamentos, e muitas vezes não é possível identificar qual droga está causando determinada alteração. Desta forma é fundamental a observação correta da possibilidade de seqüela associada à terapia medicamentosa. Uma anamnese adequada com um levantamento do histórico médico completo do paciente é essencial para o profissional estar apto a fazer o diagnóstico das alterações e concluir o tratamento adequado para a solução do problema. Nem todos os indivíduos usuários destas drogas desenvolverão o quadro e alguns fatores parecem importantes em seu desenvolvimento, tais como higiene bucal insatisfatória, tempo de uso da droga, susceptibilidade individual,

predisposição genética, capacidade de metabolização das drogas e fatores hormonais.

SIDE EFFECTS IN ORAL CAVITY IN CONSEQUENT OF MEDICATION USE – LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Aim: To describe the main drugs with potential side effects in the oral cavity, grouping those that cause similar adverse effects. Data source: bibliographic and descriptive study through use of original studies from three databases: SciELO, PubMed and LILACS. Selected papers were in Portuguese, English and Spanish, which included literature reviews, meta-analysis and case reports published between 2000 and 2015. The terms used were: oral medications and manifestations, oral lesions and medicines, oral mucosa and drugs and adverse drug reaction in the oral cavity. Methods: Nineteen articles were analyzed in detail and case reports were predominant. Several drugs have been associated with pathological changes in oral tissue, in particular drugs used in oncology and those acting on the central nervous system. Adverse drug reactions depend on the medication and are quite variable. Among the found reaction are: ulcerative mucosa, gingival hyperplasia, xerostomia and decreased salivary flow. Conclusion: some lesions are common to different drugs, making critical the proper observation of possible sequelae associated with drug therapy. Detailed anamnesis with a complete medical history of the patient is essential for the proper diagnosis and a better therapeutic decision.

Keywords: Drugs. Side effects. Oral manifestations.

Referências

ABDOLLAHI, M.; RADFAR, M. A review of drug-induced oral reactions. *J Contemp Dent Pract*, v.4, n.1, p.10-31, 2002.

AGUIAR, C. C. et al. Drogas antidepressivas. *Acta Med Port.*, v.24, n.1, p.91-98, 2011.

ALENCAR, S. M. et al. Chemical Composition and Biological Activity of a New Type of Brazilian Propolis: red propolis. *J Ethnopharmacol*, v.113, n.2, p.278-283, 2007.

ALFREIJAT, M. Tongue hyperpigmentation associated with chemotherapy. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, v. 3, n.3-4, p.10.3402, 2013.

AMARAL, S. M.; MIRANDA, A. M. M. A.; PIRES, F. R. Reações medicamentosas na cavidade oral: aspectos relevantes na Estomatologia. *Rev. Bras. Odontol.*, v. 66, n. 1, p.41-53, 2009.

ARAUJO, M. C. et al . Consumo de macronutrientes e ingestão inadequada de micronutrientes em adultos. *Rev.Saúde Pública*, v. 47, supl. 1, p. 177s-189s, 2013.

ARAÚJO, R. M. et al. Reações Adversas Medicamentosas de Interesse odontológico. *Rev Odontol Araçatuba*, v.26, n.2, p. 28-33, 2005.

ARTICO, G. et al. Reação liquenoide à carbamazepina em mucosa bucal - Relato de caso. *An Bras Dermatol*, v. 86, n. 4, p. 152-155, 2011.

BADU, K. et al.. Coin-shaped epithelial lesions following an acute attack of erythema multiforme minor with confocal microscopy findings. *Indian J Ophthalm.*, v. 58, n. 1, p. 64-6, 2010.

BAKKOUR, W.; COULSON, I. H. GA101 (a Novel Anti-CD20 Monoclonal Antibody)-Induced Lichenoid Eruption. *Dermatol Ther*, v. 2, p.3 , 2012.

BLAYA, M.; SABA, N. Chemotherapy-Induced Hyperpigmentation of the Tongue. *N Engl J Med*, v.365, n.10, p. 20, 2011.

BONASSA, E. M. A. Conceitos gerais em quimioterapia antineoplásica. In: Bonassa E. M. A; SANTANA, T. R. *Enfermagem em terapêutica oncológica*. São Paulo (SP): Atheneu; 2005. p. 3-19.

BORTOLINI, L. G. C. et al . Efeitos endócrinos e metabólicos das drogas antiepilépticas. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 53, n. 7, p. 795-803.

BORTOLOTTI, L. A.; CONSOLIM-COLOMBO, F. M. Betabloqueadores adrenérgicos. *Rev Bras Hipertens*, v.16, n.4, p.215-220, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumo Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumo Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME*. Brasília: 2010. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sctie/daf>> Acesso em: 07 Abr 2016.

BRESSAN, A. L. et al. Imunossupressores na Dermatologia. *An Bras Dermatol*, v. 85, n. 1, p. 9-22, 2010.

BYUN, J. W. Lichenoid Eruption Associated With Antituberculous Drug; An Unusual Oral and Follicular Involvement. *Am J Dermatopathol*, v. 36, Issue 8, p 684–685, 2014.

CABRERA, M. A. S. et al. Fluxo salivar e drogas psicoativas em idosos. *Rev Assoc Med Bras*, v. 53, n. 2, p. 178-81, 2007.

CALDAS JÚNIOR, A. C. et al. Alterações bucais em pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico de câncer na rede pública de Recife-PE. Ciências biológicas e da saúde, Recife , *Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 2, n. 2 ,p. 37-46,.2015.

CAMPOS, L. M. et al.Osteoporose na infância e na adolescência. *J Pediatric* , v. 79, n. 6, p. 481-488, 2003.

COSTA, A. et al. Conduta odontológica em pacientes hipertensos. *Revista Brasileira Ciências da Saúde*, v. 17, n. 3, p. 287-292, 2013.

COSTA, S. R.; GASPARINI, D.;VALSECIA, M. L E. Hiperplasia gingival fibrosa inducida por fármacos em el NEA. *Comunicaciones Científicas y Tecnológicas*, Universidad Nacional del Nordeste, Argentina, 2003.

DÍAZ, A. N.; RODRÍGUEZ, V. A. M. Manifestaciones bucales em pacientes hipertensos bajo tratamiento anti-hipertensivo. *Arch Inv Mat Inf.*, v. 1, n. 2, p. 90-94, 2009.

DI STASI, L. C. *Plantas medicinais: arte e ciência*. Um guia de estudo interdisciplinar. São Paulo: UNESP, 1994. 230 p.

DUCANCEL, F.; MULLER, B. H. Molecular engineering of antibodies for therapeutic and diagnostic purposes. *mAbs*, v. 4, n. 4, p. 445–57, 2012.

EMERICK, M. F. B. et al. Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica em um hospital do Distrito Federal. *Rev Bras Enferm*, v. 67, n. 6, p. 898-904, 2014.

EPSTEIN, J. B.; SCHUBERT, M. M. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management. *Oncology*, v. 17, p.1767-79, 2003.

ESPINOZA, T. O.; SOTO, F. L. Antiinflamatorios no Esteroides: Seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal. *Revista Gastroenterol Peru*, v. 35, n. 1, p. 63-71, 2015.

FDA. Center for Drug Evaluation and Research. *Drug approvals and databases - Drugs @FDA*, 2015. Disponível em:
<<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm079750.htm>> Acesso em: 20 Fev 2016.

FDA. Foode and Drug Administration. *FDA Approved Desonumab for Osteoporosis*. 2010. Disponível em:
<<http://www.fda.gov/advisorycommittees/calendar/ucm232482.htm>> Acesso em: 27 Mar 2016.

FRANCISCO, K.S.F. Fitoterapia: Uma opção para o tratamento odontológico. *Revista Saúde*, v. 4, n.1, p. 18-24, 2010.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. FERREIRA, M. B. C. *Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 1289 p.

GHALAYANI, P.; HAJISADEGHI, S.; BABADI, F. Extrajugal pyogenic granuloma associated with medication: Report of an unusual case. *Dental Res J*, v. 11, n.3, p. 400–404, 2014.

GOESSLER, F. K.; POLITO, D. M. Hipertensão arterial, beta-bloqueadores e exercício físico aeróbio. *RBM*, v. 69, n. 4, 2012.

GOLDSTEIN, B. J.; GOODNICK, P. J. SSRIs in the treatment of affective disorders – III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics. *J Clin Psychopharmacol*, v. 12, n.3, suppl B, p. S55-S88. 1998.

GONZAGA, C. C.; PASSARELLI JR., O.; AMODEO, C. Interações medicamentosas: inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II, inibidores diretos da renina. *Rev Bras Hipertens*, v.16, n.4, p. 221-225, 2009.

GOSWAMI, S et al. Developments and Challenges for mAb-Based Therapeutics. *Antibodies*, v. 2, p. 452–500, 2013.

GUIMARÃES et al. Lesão renal aguda em pacientes em uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina para tratar insuficiência cardíaca descompensada. *Rev Soc Bra Clin Med.*, v. 12, n. 4, p. 1-7, 2014.

GUSMÃO, S. E. et al. Diagnóstico e tratamento do aumento gengival induzido por drogas. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Facial*, v.9, n.1, p. 59 - 66, 2009.

HESPANHOL, F. L. et al. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 15, Supl. 1, p. 1085-1094, 2010.

HUANG J. J. et al. Toxic epidermal necrolysis related to AP(pemetrexed plus cisplatin) and gefitinib combination therapy in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Chinese J Cancer*, v. 34, Issue 2, p. 94-98, 2015.

ITO, J. et al. Anti-AIDS agents. 48. Anti-HIV activity of moronic acid derivatives and the new mellifore-related triterpenoid isolated from Brazilian propolis. *J Natural Products*, v. 64, n. 1, p. 1278-1281, 2001.

- KREUGER, M. R. O. et al. *Complicações orais em pacientes em tratamento quimioterápico na UNACON, no município de Itajaí/SC*. FOL • Faculdade de Odontologia de Lins/Unimep, p.39-47, 2009. Disponível em: <<https://www.metodista.br/revistas/revistas-unimep/index.php/FOL/article/viewFile/68/25>> Acesso em: 07 abr 2016.
- LIABEUF, S. et al. Ulceration of the oral mucosa following direct contact with ferrous sulfate in elderly patients: a case report and a review of the French National Pharmacovigilance Database. *Clin Interv Aging*, v. 9, p. 737–740, 2014.
- LINS, R. D. A. U. et al. Crescimento gengival induzido por drogas. Parte I: Etiopatogenia e conceitos atuais. *Rev. Bras. Patol. Oral*. v.4, n.1, p. 17-22, 2005.
- LOUREIRO, S. C. C. et al. Efeitos adversos de medicamentos tópicos e sistêmicos na mucosa bucal. *Rev Bras Otorrinolaringol*, v.70, n.1, 106-11, jan./fev. 2004.
- MACHADO, S. A.; SANTOS, C. S. *Análise do Sistema de Distribuição de Medicamentos*. 2015. 31 f. Trabalho de conclusão (Especialização de Gestão em Saúde) - Escola de Administração/UFRGS, Universidade Aberta do Brasil (UAB), Quaraí. 2015.
- MAZZEO, F. et al. Hospital-based intensive monitoring of antibiotic induced adverse events in a university hospital. *Pharmacol Res.*, v. 51, n. 3, p. 269-74, 2004.
- MEDAWAR, C. V.; MATHEUS, M. E. Antidepressivos Tricíclicos e Gabapentinóides: uma análise do perfil farmacológico no tratamento da dor neuropática. *Rev Bras Farm*, v. 93, p. 290-297, 2012.
- MENEZES, H. Própolis: uma Revisão dos recentes estudos de suas propriedades farmacológicas. *Arq. Inst. Biol.*, v.72, n.3, p.405-411, 2005.
- MEZZARI, R.; ISER, B. P. M. Desafios na prescrição de benzodiazepínicos em unidades básicas de saúde. *Revista da AMRIGS*, v. 59, n.3, p. 198-203, 2015.
- MIGLIORATI, C. A. et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis An American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dental Assoc*, v. 136, n. 12, p. 1658-1668, 2006.

MONTENEGRO, F. L. B. et al. Efeitos colaterais bucais dos medicamentos em idosos: um ponto muito importante para discussão pela equipe interdisciplinar de cuidados em saúde. *Anais do Meeting de Função Oral do Idoso.*, n. 2, 2004.

MONTPIED, P. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) prevents inflammatory stress in organotypic hippocampal slice cultures. *Molecular Brain Res*, v. 115, n. 2, p. 111-120, 2004.

MORAIS, M. C.; PEREIRA, L. A.; FRANCO, A. J. Análise da Utilização de Antibióticos na População na Cidade de Viçosa, MG. *Anais III SIMPAC*, v. 3, n.1, p. 20-25, 2011.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M.. Psicofarmacologia de antidepressivos. *Rev. Bras. Psiquiatr*, v. 21, supl. 1, p. 24-40, 1999.

NICOLETTI, M. A. et al. Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. *Infarma*, v.19, n.1, p.32-50, 2007.

NOVARETTI, M. C. Z.; AQUINO, S.; PISCOPO, M. R. Controle de Vendas de Antibióticos no Brasil: Análise do efeito dos atos regulatórios no uso abusivo pelos consumidores. *Revista Acadêmica São Marcos*, v. 4, n. 2, p. 25-39, 2014.

NORA, J.J.; FRASER, F.C. *Genética Médica*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991, 302 p.

OLATE, S. et al. Osteonecrosis of the jaw in patient with denosumab therapy. *International J Clin Experim Med*, v. 10, p. 3707-3709, 2014.

OLIVEIRA, J. D.; LOPES, L. A. M.; CASTRO, G. F. P. Uso indiscriminado dos Benzodiazepínicos: A contribuição do farmacêutico para um uso consciente. *Revista Transformar*, p. 2014-226, 2015.

OMS. Organização Mundial de Saúde. *International drug monitoring: the role of national centers*. Genebra: OMS, 1972.

OTERO, L. M. J.; DOMÍNGUEZ, G. A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp.*, v. 24, n. 3, p. 258-66, 2000.

- PAZ, F.J.S.; PAIVA, T.H.S.; BARBOSA, K.G.N. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: uma revisão de literatura. *ClipeOdonto*, v.6, n.1, p59-68, 2014.
- PEROTTO J. H. et al. Prevalência da xerostomia relacionada à medicação nos pacientes atendidos na Área de Odontologia da UNIVILLE. *Revista Sul-Brasileira de Odontologia*, v. 4, n. 2, p. 16-19, 2007.
- PRADHAN, S.; MISHRA, P. Gingival Enlargement in Antihypertensive Medication. *J Nepal Med Assoc.*, v. 48, n. 174, p. 149-52, 2009.
- PRÜSS-USTÜN, A. et al. Knowns and unknowns on burden of disease due to chemicals: a systematic review. *Environ Health*, v, 10, p.9, 2011.
- QUI, W. X. et al. Risk of osteonecrosis of the jaw in câncer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol*, v. 19, p. 403-410, 2014.
- RANG, H. P. et al. *Farmacologia*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. 808 p.
- RIBEIRO B. B. et al. Importância do reconhecimento das manifestações bucais de doenças e de condições sistêmicas pelos profissionais de saúde com atribuição de diagnóstico. *Odonto*, v. 20, n. 39, p. 61-70, 2012.
- RUGGIERO S. I. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws – Update 2009. *J Oral Maxillofac Surg.*, v. 67, p. 2-12, 2009.
- SAITO, K.; MORI, S.; TANDA, N.; SAKAMOTO, S. Immunolocalization of c-Myc and bcl-2 proto-oncogene products in gingival hyperplasia induced by nifedipine and phenytoin. *J Periodontol.*, v. 71, n. 1, p. 44-9, 2000.
- SANCHES JÚNIOR et al. Reações tegumentares adversas relacionadas aos agentes antineoplásicos – Parte I. *An Bras Dermatol*, v. 85, n. 4, p.:425-37, 2010.
- SANTOS, R. V. et al. Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais Monoclonal antibodies therapeutic applications. *Rev. Bras. Alerg. Imunopatol.*, v. 29, n. 2, p. 77-85, 2006.

SAWAYA, A. C. H. F.; CUNHA, I. B. S.; MARCUCCI, M. C. Analytical methods applied to diverse types of Brazilian propolis. *Chemistry Central Journal*, v. 27, n. 5, p.1-10, 2011.

SCANSETTI, M. et al. Osteonecrose medicamentosa associada ao uso de bifosfonatos. *PerioNews*, v.7, n.3, p: 267-71, 2013.

SEGAERT, S. et al. The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, v. 3, p. 599-606, 2005.

SHAH, S. N. et al. Drug Induced Erythema Multiforme: Two Case Series with Review of Literature. *J Clin Diagn Res*, v. 8, n. 9, ZH01-ZH04, 2014.

SHASTRY, B. S. Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. *Pharmacogenomics J.*, v. 6, n.1, p.16-21, 2006.

SILVA, J. M.; MENDONÇA, P. P.; PARTATA, A. K. Anti-inflamatórios não esteróides e suas propriedades gerais. *Revista Científica do ITPAC*, v.7, n.4, p. 5-10, 2014. Disponível em: <<http://www.itpac.br/arquivos/Revista/74/artigo5.pdf>>. Acesso em: 16 Fev 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Revista Brasileira de Hipertensão*, v. 13, n. 1, p. 1-68, 2010.

STAHL, S. M. *Psicofarmacologia - Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas*. 4ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2014, 779 p.

TADOKORO H.; FONSECA, S. M. Indicações e contra-indicações para quimioterapia. In: FONSECA S. M. et al. *Manual de quimioterapia antineoplásica*. Rio de Janeiro: Reichmann e Affonso, 2000. p. 2-5.

TOLEDO, A. C. O. et al. Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica. *Revista Lecta*, v. 21 n.1 / 2, p. 7-13, 2003.

TOY, C. E. et al. *Casos Clínicos em Geriatria (Lange)*. 1ª ed. Rio de Janeiro: AMGH Editora, 2015. Livro digital.

VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, G. Consumo alimentar de vitaminas e minerais em adultos residentes em área metropolitana de São Paulo, Brasil. *Rev Saúde Pública*, v. 31, n. 2, p. 157-62, 1997.

WALSH, C. *Antibiotics: Actions, Origins, Resistance*. ASM Press: Washington, 2003.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION . International drug monitoring: the role of national centers. Geneva; *WHO Technical Report Series*, v. 498, 1972.

Disponível em:

<https://scholar.google.com/scholar?cluster=12587338418026226297&hl=pt-BR&as_sdt=2005&scioldt=0,5> Acesso em: 03 Abr 2016.

WIMARDHANI, Y. S.; SOEGYANTO, A. I. Oral Mucosal Ulceration Caused by the Topical Application of a Concentrated Propolis Extract. *Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Dentistry*, v. 2014, p. 1-4, 2014.

Quadro 2: Principais informações dos artigos consultados.

Estudo	Local do estudo	Características do estudo	Principais Manifestações Oraís
Huang et al. (2015)	China	Efeitos adversos envolvendo quimioterapia para o câncer de pulmão metastático de não pequenas células nãoescamosas em estudo de um caso	Úlcera oral
Byun et al. (2014)	Jung-gu, Incheon, Coréia do Sul	Associar o uso de drogas antituberculose a erupções liquenoides em estudo de um caso.	Lesões liquenoides e placas hiperpigmentadas em mucosa oral e língua
Liabeuf et al. (2014)	França	Associar o uso de sulfato ferroso a ulceração da mucosa oral em estudo de um caso. Consulta ao banco de dados de farmacovigilância francês.	Ulceração da mucosa oral.
Olate et al. (2014)	Chile	Associar o uso de denosumab (anticorpo monoclonal) à osteonecrose de mandíbula em estudo de um caso.	Osteonecrose de mandíbula.
Wimardhani; Soegyanto (2014)	Indonésia	Associar o uso de extrato de própolis concentrado a ulceração da mucosa oral em estudo de um caso.	Ulceração da mucosa
Shah et al. (2014)	Índia	Associar o uso de drogas (diclofenaco de sódio e azitromicina; diclofenaco de sódio e amoxicilina) a Eritema Multiforme em dois casos.	Ulcerações irregulares e hemorrágicas na mucosa oral
Alfreijat (2013)	Baltimore, EUA	Relatar o estudo de caso de um paciente após uso de doxorubicina e ciclofosfamida	Hiperpigmentação lingual
Ghalayani, Hajisadeghi, Babadi (2013)	Isfahan, Irã	Associar o uso da carbamazepina com o granuloma piogênico extragengival por meio de relato de um caso.	Granuloma piogênico (GP) extragengival
Scansetti et al. (2013)	Rio de Janeiro - Brasil	Descrever dois casos clínicos de osteonecrose que geraram necrose do maxilar associada ao uso dos Bifosfonatos.	Osteonecrose maxilar
Bakkour; Coulson (2012)	San Diego, Califórnia, EUA	Relatar o estudo de caso de uma paciente em uso do anticorpo monoclonal Obinutuzumab para tratamento de linfoma não-Hodgkin com erupção liquenóide generalizada, úlceras e erosões orais.	Úlceras e erosões

Blaya;Saba (2011)	Massachusetts, EUA	Associar o uso da doxorubicina e da ciclofosfamida com a hiperpigmentação da mucosa bucal e língua em estudo de um caso.	Hiperpigmentação da mucosa bucal e língua.
Artico et al. (2011)	São Paulo	Relatar o estudo de caso de um paciente após uso de carbamazepina	Reação liquenoide
Pradhan; Mishra (2009)	Nepal	Avaliar prevalência de hipertrofia gengival em 150 pacientes que fazem uso de anti-hipertensivos	Hipertrofia gengival provocadas por: 71,1% Bloqueadores de Canais de cálcio; 21,5% IECA; 7,4% Betabloqueadores
Kreuger et al. (2009)	Itajaí/SC	Fazer levantamento das complicações orais em 86 pacientes submetidos à quimioterapia, o tipo de câncer que eles apresentam e correlacionar com idade, sexo e medicação quimioterápica. Análise de prontuários: gênero, idade, dados referentes à doença e tratamento.	56% apresentaram alguma alteração na cavidade oral Manifestação Oral: 46% Xerostomia; 2% Herpes Simples; 4% Afta; 1% candidíase; 1% Mucosite Medicamento: taxol, cisplatina, 5-Fluorouracil foram os que mais provocaram alterações bucais.
Cabrera et al. (2007)	Londrina/PR	Estudar a relação entre o fluxo salivar e o uso de drogas psicoativas em 267 idosos funcionalmente independentes. Os fármacos citados foram: Benzodiazepínicos: clonazepam, diazepam, alprazolam, bromazepam, flurazepam, lorazepam e flunitrazepam - Antidepressivos tricíclicos: amitriptilina e imipramina e os Antidepressivos ISRS: sertralina e fluoxetina.	Baixo fluxo salivar
Perotto et al. (2007)	Joinville/SC	Avaliar a prevalência de xerostomia em 117 pacientes da área de Odontologia da Univille em uso de algum tipo de medicamento.	Xerostomia em 24,8% dos pacientes em uso de antihipertensivos, antidepressivos e anticonvulsivantes
Hespanhol et al. (2007)	Juiz de fora (MG)	Avaliar prevalência das manifestações orais em 97 pacientes submetidos à quimioterapia. Dados coletados de prontuários de pacientes que estiveram em tratamento quimioterápico no período de janeiro de 2000 a março de 2007.	Mucosite foi a manifestação oral mais prevalente (15,5%); xerostomia apresentou-se apenas no sexo feminino. Lesão aftosa e candidíase.
Costa; Gasparini; Valsecia (2003)	Argentina	Análise de 73 relatórios de centros de saúde na Região Nordeste Argentino e da Faculdade de Odontologia, no período de julho de 2002 a julho de 2002	Dos 73 relatórios analisados: 11 (15%) apresentaram hiperplasia gengival causada por drogas, sendo que, 4 (5,45%) casos associados a fenitoína, 2 (2,73%) a ciclosporina, 3 (4,09%) a nifedipina e 2 (2,73%) a anlodipina.
Montenegro et al. (2004)	São Paulo - Brasil	Listar e quantificar os efeitos colaterais bucais de 450 grupos farmacológicos, envolvendo 8635 fármacos mais usados por idosos brasileiros. Consulta em bulas, livros de medicamentos patrocinados, livros-texto sobre medicamentos e Sites sobre medicamentos na Internet em Português.	Xerostomia (36, 6%), hipersalivação (4, 3%) e implicações internas nas glândulas salivares (2,5%)), candidíase/estomatites induzidas por drogas (29. 9%), problemas gengivais/periodontais (18, 4%), alterações de sabor/gosto (13, 4%), dificuldades para engolir (12, 5%), alterações na língua(9, 1%) e excessiva sensibilidade na boca/língua (1, 6%).

