

Eu, **Joana Salomé da Silva Gomes Garcês**, estudante do Curso de Mestrado Integrado em Medicina Dentária, do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste Relatório de Estágio intitulado: **“Manifestações clínicas provocadas por fármacos na cavidade oral: diagnóstico e tratamento”**.

Confirmo que, em todo o trabalho conducente à sua elaboração, não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele).

Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores, pertencentes a outros autores, foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo, neste caso, colocado a citação da fonte bibliográfica.

Joana Salomé da Silva Gomes Garcês

Relatório apresentado no Instituto Universitário de Ciências da Saúde

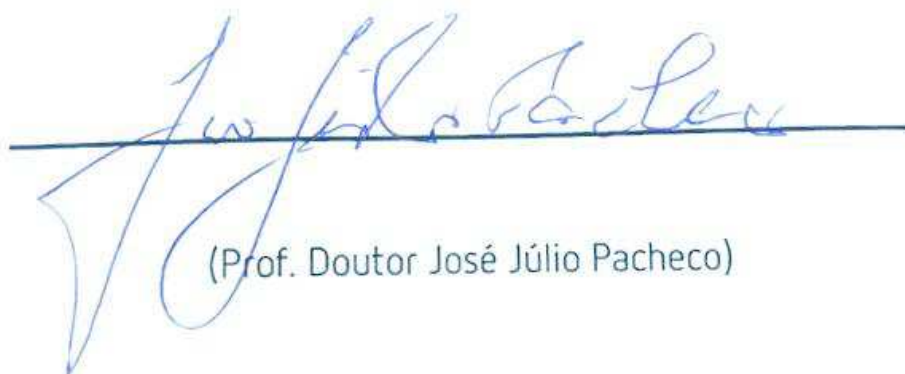
Orientador: Prof. Doutor José Júlio Pacheco

Aceitação do orientador

Eu, José Júlio Ferreira Pacheco, com a categoria profissional de Professor Associado do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de orientador do Relatório Final de Estágio intitulado **“Manifestações clínicas provocadas por fármacos na cavidade oral: diagnóstico e tratamento”**, da Aluna do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, Joana Salomé da Silva Gomes Garcês, declaro que sou de parecer favorável para que o Relatório Final de Estágio possa ser presente ao Júri para Admissão a provas conducentes ao grau de Mestre.

Gandra, 24 de julho de 2017.

O orientador



(Prof. Doutor José Júlio Pacheco)

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Prof. Doutor José Júlio Pacheco, pela ajuda, profissionalismo, disponibilidade constante e partilha de conhecimentos.

Ao Mestre José Pedro Carvalho por toda a ajuda e ensinamento que, sem dúvida, me tornarão uma melhor profissional.

Aos meus colegas do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, com quem vivi um ambiente de verdadeira troca de conhecimentos e amizade, principalmente, à minha binómia Marta.

Aos meus primos, Joel e Isabel, pelo acolhimento, ajuda e aprendizagem que sempre me ofereceram.

Ao meu irmão e à minha avó por toda a atenção e carinho.

Aos meus pais, que permitiram que tudo isto fosse possível, uma palavra de reconhecimento muito especial, pelo amor incondicional e pela forma como, ao longo de todos estes anos, me ajudaram, aconselharam e apoiaram. Espero que esta etapa os deixe orgulhosos.

Resumo

Introdução: Muitos fármacos prescritos atualmente conduzem ao desenvolvimento de manifestações clínicas na cavidade oral. Tendo em conta que os médicos dentistas são os profissionais de saúde que têm maior contacto com a cavidade oral, o seu papel torna-se fundamental no diagnóstico e tratamento destas manifestações.

Objetivos: Sintetizar as manifestações clínicas causadas por fármacos na cavidade oral. Identificar os principais sinais e sintomas dessas alterações, que permitem ao médico dentista diagnosticá-las. Proporcionar ao paciente um tratamento adequado e eficaz.

Metodologia: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica com base na informação obtida por pesquisa *online*, nos seguintes motores de busca: "Google académico", "Pubmed" e "Ebscohost", utilizando as palavras-chave: "Oral Cavity"; "Clinical manifestations of drugs"; "Dentistry"; "Oral pathology". Foram obtidos 89 869 artigos, dos quais foram selecionados 85.

Discussão: As manifestações clínicas mais comuns provocadas por medicamentos são: xerostomia, distúrbios do paladar, síndrome da boca ardente, reações liquenoides orais, pênfigo, úlceras orais, eritema multiforme, hiperplasia gengival, angioedema, halitose, pigmentações, reação distónica aguda e osteonecrose dos maxilares. Tendo em conta que existem cada vez mais relatos de novos casos clínicos de manifestações orais provocadas pelos medicamentos, torna-se praticamente impossível enumerar todos os fármacos inerentes ao desenvolvimento de determinada manifestação. Apesar dessa dificuldade, o médico dentista deve conseguir associar o aparecimento de determinada lesão na cavidade oral aos fármacos que poderão estar na sua etiologia. Deste modo, deverá ser possível chegar a um diagnóstico precoce e implementar um tratamento adequado.

Considerações finais: O diagnóstico deve basear-se, não só nos sinais e sintomas presentes, mas também na recolha cuidadosa de uma história clínica completa. O tratamento é complicado, porquanto a suspensão do medicamento indutor da manifestação, a redução da sua dose ou a eventual substituição por outro que não conduza ao desenvolvimento dessa manifestação, por vezes, não é possível. De qualquer das formas, o médico dentista deve entrar em contacto com o médico prescriptor do fármaco indutor para que, juntos, encontrem uma solução benéfica para o paciente.

Palavras-chave: "Cavidade Oral"; "Manifestações clínicas medicamentosas"; "Odontologia"; "Patologia oral".

Abstract

Introduction: Many currently prescribed drugs lead to the development of clinical manifestations in the oral cavity. Taking into account that dental practitioners are the health professionals who have more contact with the oral cavity their role becomes essential in the diagnosis and treatment of these manifestations.

Aims: To synthesize the clinical manifestations caused by drugs in the oral cavity. Identify the main signs and symptoms of these changes, which allow the dentist to diagnose them. Provide the patient with adequate and effective treatment.

Methodology: A bibliographic search was performed, based on the information obtained by online research, in the following search engines: "Google academic", "Pubmed" and "Ebscohost", with the following keywords: "Oral Cavity"; "Clinical manifestations of drugs"; "Dentistry"; "Oral pathology". In 89 869 articles that were obtained, 85 were selected.

Discussion: The most common clinical manifestations caused by drugs are xerostomia, taste disorders, burning mouth syndrome, oral lichenoid reactions, pemphigus, oral ulcers, erythema multiforme, gingival hyperplasia, angioedema, halitosis, pigmentation, acute dystonic reaction and osteonecrosis of the jaws. Given that there are more and more reports of new clinical cases of oral manifestations provoked by the medicines, it is practically impossible to enumerate all the drugs inherent to the development of a certain manifestation. Despite this difficulty, the dentist should be able to associate the appearance of a certain lesion in the oral cavity with the drugs that may be in its etiology. In this way, it should be possible to arrive at an early diagnosis and implement an appropriate treatment.

Final considerations: The diagnosis should be based not only on the signs and symptoms present, but also on the careful collection of a complete medical history. The treatment is complicated because the suspension of the drug inducing the manifestation, the reduction of its dose or the possible substitution by another that does not lead to the development of this manifestation sometimes is not possible. In any case, the dentist

should contact the prescriber of the drug inductor so that, together, they can find a solution that is beneficial to the patient.

Key words: "Oral Cavity"; "Clinical manifestations of drugs"; "Dentistry"; "Oral pathology"

Índice geral

Capítulo I – Manifestações clínicas provocadas por fármacos na cavidade oral: diagnóstico e tratamento	1
1. Introdução	1
2. Objetivos	2
3. Metodologia	3
4. Discussão	4
5. Considerações Finais.....	19
6. Bibliografia.....	20
Capítulo II – Relatório dos estágios	28
1. Introdução.....	28
a) Estágio em Saúde Oral e Comunitária	28
b) Estágio em Clínica Geral Dentária.....	29
c) Estágio em Clínica Hospitalar	29
2. Considerações finais.....	30
Índice de esquemas	
Esquema 1: Fluxograma do processo de seleção dos artigos.....	3
Índice de tabelas	
Tabela 1: Atos Clínicos realizados no Estágio em Clínica Geral Dentária.....	29
Tabela 2: Atos Clínicos realizados no Estágio em Clínica Hospitalar	29

Capítulo I – Manifestações clínicas provocadas por fármacos na cavidade oral: diagnóstico e tratamento

1. Introdução

A cavidade oral manifesta alterações provocadas por diferentes fármacos, acometendo, especialmente, a mucosa oral, língua, soalho da boca, palato mole e gengiva. O conhecimento da farmacologia e do efeito adverso relacionado com um fármaco permite aos médicos dentistas identificar a manifestação clínica ⁽¹⁾.

Atualmente, estamos perante um número cada vez maior de doentes polimedicados. A polimedicação aumenta o número e a severidade das manifestações clínicas orais, já que muitos dos fármacos utilizados provocam alterações na cavidade oral ^(2,3). A correlação lógica entre os sinais clínicos e os sintomas, com base na história e nos achados clínicos, permite ao médico dentista chegar a um diagnóstico ⁽¹⁾. O envolvimento ativo dos médicos dentistas protege a saúde e o bem-estar dos pacientes ⁽²⁾. Deste modo, deve-se contrapor os benefícios do uso de determinado medicamento com as reações adversas por ele provocadas, e tomar a decisão mais vantajosa para o paciente, tendo em consideração: a necessidade da medicação, a possibilidade de substituição de algum componente e a severidade da reação adversa ⁽⁴⁾.

As manifestações clínicas mais comuns, causadas por medicamentos, que se revelam na cavidade oral, são: xerostomia, distúrbios do paladar, pigmentações, alterações da mucosa (úlceras orais, reações liquenoides orais, eritema multiforme, angioedema e pênfigo), halitose, hiperplasias gengivais e osteonecrose dos maxilares. Geralmente, a sua deteção não é imediata, uma vez que, estas alterações surgem algumas semanas ou meses após o início da toma dos medicamentos ^(4,5).

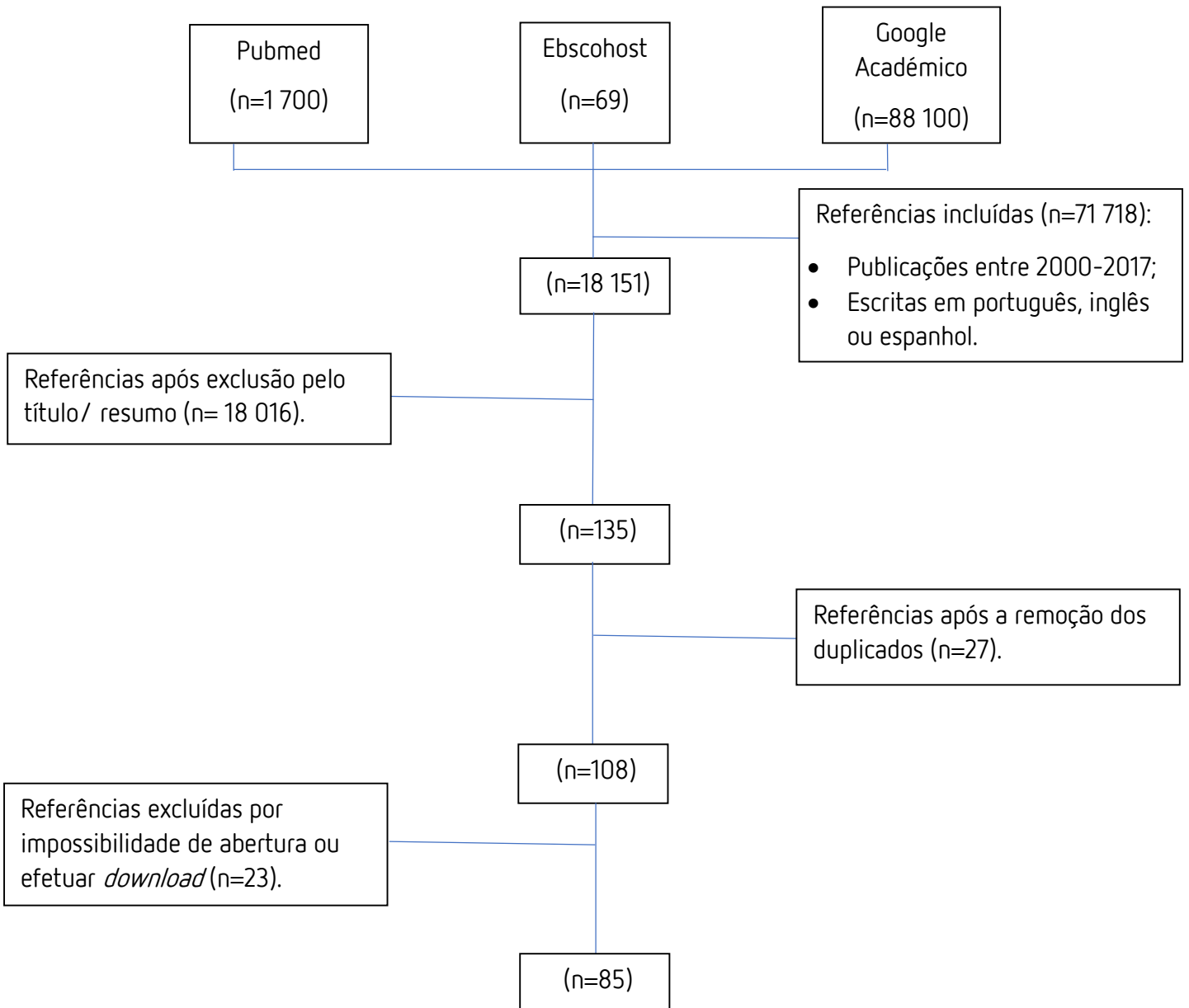
Diversos fatores relacionados com o fármaco (farmacocinética, farmacodinâmica e dose) e com o indivíduo (idade, predisposição genética, hábitos de higiene e estilo de vida) irão aumentar ou diminuir a intensidade e a forma como as reações adversas medicamentosas se manifestarão ⁽⁶⁾.

2. Objetivos

Esta revisão tem como objetivos: sintetizar as manifestações clínicas causadas pelos fármacos na cavidade oral; identificar os principais sinais e sintomas dessas alterações, que permitem ao médico dentista diagnosticá-las, e propor as principais medidas a adotar para proporcionar ao paciente um tratamento adequado e eficaz.

3. Metodologia

No âmbito deste tema, cuja finalidade é fazer uma revisão narrativa da literatura, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados: PubMed, Google acadêmico e Ebscohost, com as palavras-chave: "Oral Cavity"; "Clinical manifestations of drugs"; "Dentistry"; "Oral pathology". Foram obtidos 89 869 artigos, dos quais se selecionaram 85.



Esquema 1: Fluxograma do processo de seleção dos artigos.

4. Discussão

A metodologia utilizada, na execução da discussão, baseou-se, sempre que possível, numa breve descrição de cada uma das manifestações clínicas, seguindo-se o seu diagnóstico, a apresentação de alguns fármacos indutores da manifestação e terminando com propostas de tratamento para cada uma dessas manifestações.

4.1. Alterações do fluxo salivar

Uma enorme quantidade de medicamentos pode provocar alterações no fluxo salivar, causando xerostomia ⁽³⁾.

4.1.1. Xerostomia

A xerostomia é, frequentemente, reportada como uma sensação subjetiva de boca seca, podendo ser acompanhada pela diminuição da quantidade e qualidade da saliva. Assim, como uma condição subjetiva, apenas é avaliada através de questões diretas aos pacientes. A percepção de boca seca e a redução do fluxo salivar, devido à hipofunção das glândulas salivares, são patologias diferentes. Pelo que, a sensação de boca seca pode estar associada à hipofunção das glândulas salivares, mas esta correlação nem sempre é necessária. De acordo com Hopcraft & Tan, estudos demonstraram que a prevalência da xerostomia pode variar entre 8,3 e 42%, a prevalência da hipofunção das glândulas salivares pode variar entre 11,5 e 47% e a prevalência das duas patologias associadas pode variar entre 2 e 5,7% ⁽⁷⁾.

Distúrbios do paladar, na fonética e na deglutição, halitose e boca ardente, são sintomas da xerostomia ^(7,8). A xerostomia e a hipofunção das glândulas salivares podem conduzir a um aumento do risco de desenvolvimento de infeções oportunistas, lesões de cárie dentária e doenças periodontais ^(7,9).

Aproximadamente, uma em cada cinco pessoas relatam boca seca e os medicamentos são a principal causa ^(7,9,10).

Grande parte dos autores defendem que a sensação de boca seca aumenta com a idade, provavelmente, devido ao elevado número de medicamentos que os idosos tomam

comparativamente com os jovens e da maior suscetibilidade desse grupo etário à doença (6,7,10).

Os medicamentos mais frequentemente associados à xerostomia são os antipsicóticos (9), os antidepressivos (9,11), os anti-histamínicos (9), os anticonvulsivos (12), os antimuscarínicos (13), os anti-hipertensores (8,13), os broncodilatadores (9), os agentes quimioterápicos (13), os supressores do apetite (9,13), as benzodiazepinas (13) e os retinoides sistêmicos (13).

Geralmente, o início da sensação de boca seca é bastante próximo do início da toma do medicamento indutor ou do aumento da sua dose (9).

Villa & Abati recrutaram pacientes da *Unit of Oral Diagnosis*, da Universidade de Milão, Itália, para responder a um questionário. Foram realizados 601 questionários, em pacientes com idades dos 18 aos 88 anos. 57% dos inquiridos reportaram xerostomia. Através deste estudo, os autores concluíram que os pacientes com xerostomia são cinco vezes mais propensos a desenvolver lesões orais e que o risco de desenvolver xerostomia aumenta com a idade, o que corrobora a informação recolhida por outros autores. Também concluíram que a prevalência da xerostomia é 2,2 vezes maior em pacientes que tomam um ou mais medicamentos, comparativamente com aqueles que não tomam qualquer fármaco, aumentando, proporcionalmente, com o número de medicamentos tomados (10). Estes resultados encontram-se de acordo com os obtidos por Hopcraft & Tan (7).

Os cuidados orais em pacientes com xerostomia passam por um maior controlo da placa bacteriana, instruções de higiene oral, conselhos dietéticos, colutórios de clorhexidina, aplicações tópicas de flúor e consultas dentárias regulares para minimizar os riscos de lesões de cárie dentária. Em caso de infeções fúngicas é aconselhado o uso de antifúngicos, como a nistatina e o miconazole. A utilização de pastilhas elásticas ou rebuçados (sem açúcar) e xilitol podem ser úteis na estimulação do fluxo salivar. Uma vez que, com a diminuição do fluxo salivar, ocorre um aumento da fricção da língua com os tecidos duros da cavidade oral, os lubrificantes orais desempenham um papel importante no alívio da dor e da sensação de boca ardente. Para aumentar o fluxo salivar, a terapêutica sistémica com betanecol ou pilocarpina tem-se demonstrado eficaz (6,7,9,14).

4.2. Distúrbios do paladar

Vários medicamentos têm a capacidade de alterar a sensação de paladar dos pacientes ⁽¹⁵⁾. Alguns fármacos podem provocar a perda da acuidade gustativa (hiperestesia gustativa), uma distorção da percepção do correto sabor da substância (disgeusia) ou a perda do paladar (ageusia) ⁽⁸⁾. Os distúrbios do paladar, devido à toma de fármacos, são mais frequentes em idosos e pacientes portadores de HIV ⁽¹⁶⁾.

Diversos anti-inflamatórios não esteroides (AINES) ⁽¹⁶⁾, antibióticos ^(8,16), inibidores da protease ⁽⁸⁾, fármacos antitiroideus ⁽⁸⁾, fármacos antineoplásicos ⁽¹⁵⁾, a doezolamida ⁽¹⁷⁾, a griseofulvina sistêmica ⁽⁸⁾, o lansoprazol ⁽⁸⁾, a isotretinoína ⁽⁸⁾, a terbinafina ^(8,18) e a pentamidina intravenosa ⁽⁸⁾ podem provocar disfunções no paladar.

De acordo com Schiffman et al., a ampicilina e a pentamicina diminuem a percepção do sabor salgado ⁽¹⁶⁾.

Tipicamente, o captopril causa um sabor salgado e o enalapril um sabor metálico adocicado, disgeusia do sal e perda do paladar ⁽¹⁹⁾. Por outro lado, o metranidazol provoca um sabor metálico e as injeções intravenosas de pentamidina provocam, em alguns indivíduos, uma sensação metálica e amarga na cavidade oral ^(8,15).

Doty & Haxel demonstraram, através de um estudo, que a terbinafina é capaz de conduzir, inicialmente, à ageusia do sabor salgado e amargo e, com o continuar da toma, à diminuição da percepção do sabor doce e azedo. O cessar da toma do medicamento conduziu à recuperação do paladar ⁽¹⁸⁾.

O fim da terapêutica medicamentosa, a substituição por outro medicamento que não provoque esta manifestação ou a diminuição da dose são, comumente, associados ao fim da disfunção gustativa. Mas, ocasionalmente, os efeitos persistem e requerem terapia específica para aliviar os sintomas através do recurso a antagonistas dopaminérgicos, agonistas do ácido gama-aminobutírico (GABA) e alguns anestésicos locais, ativos por via oral ⁽³⁾.

4.3. Síndrome da boca ardente

A etiologia da síndrome é multifatorial. Caracteriza-se pela sensação de queimadura oral ou dor similar na mucosa oral, sem causa aparente e, geralmente, bilateral. É,

frequentemente, acompanhada de distúrbios do paladar e xerostomia. Afeta, maioritariamente, o sexo feminino, na faixa etária entre os 40 e os 60 anos. A base fundamental do diagnóstico baseia-se no facto da mucosa estar normal, não existindo lesões associadas com o sintoma de queimadura ⁽²⁰⁻²²⁾.

São fármacos associados ao desenvolvimento da síndrome de boca ardente, os anti-hipertensores, que atuam no sistema renina-angiotensina, nomeadamente, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e os antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAs II) ^(23,24), os antirretrovirais, como o efavirenz ⁽²⁵⁾, os inibidores da recaptção da serotonina, como a fluoxetina ⁽²⁶⁾, e os ansiolíticos, como o clonazepam ⁽²⁷⁾.

De acordo com Llorca et al., cerca de 33% dos casos de síndrome da boca ardente, causada por medicamentos, são dependentes da dose, na medida em que, um aumento da mesma, induz uma exacerbação dos sintomas da manifestação. No entanto, não se encontra qualquer associação entre a duração do tratamento e o início da sintomatologia ⁽²⁴⁾.

Patton et al. concluíram, através da análise de estudos clínicos, publicados por vários autores, que o tratamento tópico da síndrome passaria pela aplicação de clonazepam e o sistémico pelo recurso ao ácido alfa-lipoico, a alguns inibidores da recaptção da serotonina (nomeadamente, a paroxetina e a sertalina) e à amissulprida, havendo também necessidade de uma terapia comportamental cognitiva (uma vez que estes pacientes apresentam irritabilidade, depressão, cancerofobia e diminuição da sociabilidade). Contudo, baseados na sua experiência clínica e na prática clínica comum, os autores sugeriram um outro tratamento que incluía o uso tópico de capsaicina, doxepina e lidocaína, bem como, o uso sistémico de antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptção da serotonina, anticonvulsionantes, opioides e de algumas benzodiazepinas (nomeadamente, o clonazepam e o alprazolam) ⁽²⁰⁾.

O uso do clonazepam e dos inibidores da recaptção da serotonina é paradoxal, tendo em conta que os mesmos fármacos conduzem ao desenvolvimento desta manifestação clínica. No entanto, a sua eficácia no tratamento encontra-se comprovada ⁽²⁴⁾.

4.4. Reações liquenoides orais

As reações liquenoides orais são lesões na mucosa oral, clínica e histologicamente semelhantes ao líquen plano oral, mas provocadas pela administração de fármacos (8,28).

O diagnóstico baseia-se na anamnese, nos achados histopatológicos e, essencialmente, consiste na verificação da remissão da lesão, aquando da retirada do fármaco, e se a mesma reaparece com a reintrodução do mesmo (29). Contudo, muitas vezes, este método não é exequível, devido à necessidade de garantir o bem-estar e a segurança do paciente (8).

Os fármacos anti-hipertensores, como os IECAs e os bloqueadores dos canais de cálcio (30), alguns antidiabéticos orais, como as sulfonilureias, de que são exemplos, a glibenclamida e a glimepirida (30,31), os anticonvulsionantes, como a carbamazepina (29), os AINEs (30), alguns antibióticos, como a ofloxacina (30), os fármacos antineoplásicos, como o imatinib (30,32), os fármacos antituberculose (33), a dapsona (30), o carbimazol (30) e o lítio (34) têm potencial para induzir o aparecimento de reações liquenoides na cavidade oral.

O período de latência para o surgimento de lesões padrão pode variar de dois meses a três anos, dependendo do fármaco envolvido, apresentando uma média de latência de doze meses (29).

Tratando-se de uma reação causa/efeito, a suspensão do fármaco, geralmente, produz o desaparecimento das lesões. Também se pode recorrer ao uso de corticoides tópicos e sistémicos para o controlo das mesmas (29).

Hammami et al. relataram um caso de um paciente, de 52 anos, com diabetes tipo II que, doze meses após o início do tratamento com glimepirida, desenvolveu líquen plano oral. Após a suspensão da toma da glimepirida e a sua troca por insulina, juntamente com o uso de corticoides, as lesões desapareceram em duas semanas (31).

Artico et al. relataram um caso de um paciente que apresentava pápulas e placas esbranquiçadas, na mucosa jugal, associadas a áreas eritematosas e ulceradas, existindo, ainda, áreas hiperpigmentadas, acompanhadas de placas e estrias brancas nos lábios. O paciente tomou carbamazepina, nos últimos doze meses. O diagnóstico histopatológico foi compatível com líquen plano oral. Para controlo inicial das lesões

foi prescrito propionato de clobetasol 0,05%, duas vezes por dia, em forma de orobase, durante quinze dias. O paciente reapareceu à consulta sem qualquer lesão, referindo que suspendera a medicação havia três semanas ⁽²⁹⁾. Ambos os casos clínicos reportados corroboram a informação referida por outros autores acerca do tempo de latência, do diagnóstico e da importância da interrupção da medicação indutora da manifestação para a melhoria do quadro clínico.

4.5. Pênfigo oral

O pênfigo oral é uma doença autoimune que ocorre com a formação de bolhas intra-epiteliais na mucosa, causadas pela produção de anticorpos antiproteínas de junção de células epiteliais específicas. Alguns fármacos induzem a formação de anticorpos, o que resulta em acantólise ⁽³⁵⁾.

Para o diagnóstico do pênfigo é necessário realizar uma biópsia, com exame imunológico e histológico ⁽³⁶⁾.

Determinados fármacos encontram-se associados ao desenvolvimento do pênfigo na cavidade oral, sendo estes: o captropil ⁽³⁶⁾, a penicilamina ⁽³⁶⁾, a penicilina ⁽³⁷⁾, a rifampicina ⁽³⁶⁾, o diclofenac ⁽³⁶⁾ e a aspirina ⁽³⁸⁾.

O tratamento passa, se possível, pela descontinuação da droga indutora e pelo uso de imunossuppressores sistêmicos e corticoides ^(36,38).

4.6. Úlceras orais

As úlceras orais típicas, provocadas por fármacos, são classificadas clinicamente em dois tipos: mucosite e eritema fixo medicamentoso. O diagnóstico das úlceras, provocadas por fármacos, baseia-se na ausência de melhoria, após tratamento com corticoides tópicos, durante uma a duas semanas, sem sinais de malignidade ⁽⁵⁾.

A mucosite, ulceração generalizada, é causada, principalmente, por fármacos citotóxicos, como o 5-fluorouracilo, o metotrexato, a bleomicina e a cisplatina, usados na quimioterapia ⁽⁵⁾.

Ma et al. relataram o caso de uma senhora, de 69 anos, que, dois dias após a infusão de vincristina, doxorubicina, dexametasona e melfalano, desenvolveu neutropenia febril, múltiplas úlceras orais dolorosas, não respondendo a vários

antibióticos de largo espectro. Duas semanas depois, todos os sintomas desapareceram espontaneamente. Um mês depois, a paciente foi sujeita à segunda dose de quimioterapia, tendo havido uma alteração dos agentes quimioterápicos utilizados para ciclofosfamida, talidomicina e dexametasona, de modo a evitar o reaparecimento dos efeitos adversos ⁽³⁹⁾.

De acordo com Jones et al. ⁽⁴⁰⁾ e Recolons et al. ⁽⁴¹⁾, a manifestação da mucosite é comum com a doxorubicina, vinblastina, taxano e metotrexato, mas incomum com a esparaginase e a carmustina.

As ulcerações surgem alguns dias após o início da terapêutica, frequentemente, com dor associada, requerendo uma terapêutica opioide e alteração ou cessação da quimioterapia. O uso de crioterapia, por causar arrefecimento dos vasos sanguíneos, parece resultar na redução da exposição dos tecidos mucosos aos agentes quimioterápicos ⁽³⁾.

Por sua vez, o eritema fixo medicamentoso caracteriza-se pela presença de erupções que ocorrem no mesmo local da cavidade oral, de cada vez que determinado fármaco é ingerido. Verificam-se ulcerações grandes, únicas ou múltiplas, em qualquer local da mucosa oral. Geralmente, a ulceração apresenta uma superfície plana, mostrando um aspeto ligeiramente branco, com uma margem clara e, muitas vezes, ligeiramente elevada, tendo consistência mole. São semelhantes a úlceras traumáticas, mas sem um fator irritante associado. O exame histopatológico, geralmente, revela formação de úlcera não específica com marcada infiltração de células inflamatórias. Os mecanismos moleculares envolvidos, com este tipo de ulceração oral, ainda não foram esclarecidos, mas as reações imunológicas podem desempenhar algum papel no processo ⁽⁵⁾.

Jinbu & Demitsu reportaram cinco casos clínicos onde diversos medicamentos, como o metotrexato, o alendronato, o nicorandil, a indometacina e o inibidor da DPP-4, levaram ao desenvolvimento de eritema fixo medicamentoso ⁽⁵⁾.

Se um medicamento é suspeito de provocar ulceração oral, deve-se contactar o médico prescritor para discutir a possibilidade de prescrição de medicamentos alternativos ou de redução da dose. Após a cessação, alteração ou redução da dose do fármaco, as ulcerações podem melhorar em uma ou duas semanas. O tratamento

pode ainda incluir a prescrição de colutório de clorhexidina 0,2%, de colutório oral ou spray de benzidamina e a manutenção de uma correta higiene oral. Para reduzir a dor nessas úlceras, pode-se proceder à aplicação tópica de lidocaína ou de uma pasta/pó de carboximetilcelulose ^(5,36).

4.7. Eritema multiforme

O eritema multiforme oral caracteriza-se por extensas ulcerações eritematosas, irregulares e dolorosas, que podem surgir na mucosa oral e/ou labial, lingual e palatina. Na mucosa labial encontram-se ulcerações com fissuras e sangue encrustado ^(42,43). O seu diagnóstico baseia-se nos sinais clínicos apresentados ⁽⁴³⁾.

Alguns medicamentos conduzem ao desenvolvimento de eritema multiforme na cavidade oral, que surge alguns dias ou semanas após a ingestão do fármaco desencadeador ⁽⁴²⁾. Os anticonvulsionantes, como a fenitoína e a carbamazepina ⁽⁴²⁾, alguns AINEs, como o ibuprofeno e o diclofenac ⁽⁴²⁾ as sulfonamidas ⁽⁴²⁾, o infliximabe ⁽⁴⁴⁾, os salicilatos ⁽⁴²⁾, o cotrimoxazol ⁽⁴²⁾ e a gentamicina ⁽⁴³⁾, estão relacionados com o desenvolvimento de eritema multiforme.

O tratamento passa pela suspensão da toma do fármaco indutor, pelo uso de corticoides tópicos e/ou sistémicos, dependendo da severidade da lesão, e pelo uso de analgésicos leves, se se justificar ⁽⁴²⁻⁴⁴⁾.

4.7.1. Síndrome de Stevens-Johnson

É um distúrbio de hipersensibilidade mediada por um complexo imunológico que pode ser causado por fármacos. É caracterizado por necrose epidérmica confluyente, com mínima inflamação associada, causada pela morte celular, forçando a epiderme a separar-se da derme ⁽⁴⁵⁾. É uma forma bolhosa e muito severa do eritema multiforme, com severas ulcerações, as quais podem atingir os lábios e a mucosa oral ⁽⁴⁶⁾. O acetaminofeno ⁽⁴⁶⁾, a fenitoína ^(47,48), a carbamazepina ^(47,48), o fenobarbital ⁽⁴⁸⁾, a lamotrigina ^(47,48) e o ácido valproico ⁽⁴⁸⁾, são fármacos relacionados com o desenvolvimento desta patologia.

O tratamento passa pela remoção do fármaco que provoca a manifestação oral, pelo uso de corticoides e, para o alívio das dores, pela utilização de anestésicos tópicos ⁽⁴⁶⁾.

4.8. Hiperplasia gengival

Consiste num crescimento gengival excessivo, que aumenta progressivamente, ficando com um aspeto lobular. Provoca dificuldades na mastigação, devido ao elevado volume da gengiva, juntamente com sintomatologia dolorosa e sangramento ⁽⁴⁹⁾. As papilas encontram-se inflamadas e podem recobrir grande parte da coroa do dente ⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾.

Para o diagnóstico é importante verificar, cuidadosamente, a história clínica do paciente, realizar um exame clínico rigoroso, sendo importante o exame histopatológico ⁽⁴⁹⁾.

A hiperplasia gengival encontra-se, principalmente, associada a três classes farmacológicas: os anticonvulsivos, onde o principal é a fenitoína ⁽⁵¹⁾, os bloqueadores dos canais de cálcio, especialmente a nifedipina ⁽⁵²⁾ e os imunossuppressores, onde se destaca a ciclosporina ⁽⁵³⁾. Também a amlodipina ^(49,52), a digoxina ⁽⁵⁰⁾, o vemurafenib ⁽⁵⁴⁾ e o propranolol ⁽¹⁾ conduzem ao desenvolvimento desta manifestação.

Existem fatores de risco para esta patologia, tais como:

- a) Placa bacteriana: a inflamação induzida pela placa pode exacerbar o efeito dos medicamentos, levando a um efeito combinado sobre os tecidos gengivais. O papel da placa, como importante cofator, foi reconhecido na classificação das doenças gengivais. Uma das categorias dessa classificação é "doenças gengivais induzidas por placa bacteriana, modificadas por medicamentos" ^(49,55).
- b) Idade: crianças e adolescentes são mais suscetíveis ao aumento gengival, sugerindo uma componente hormonal ⁽¹²⁾.
- c) Género: através da análise de sete casos clínicos, verificou-se que cinco dos pacientes eram do sexo masculino e apenas dois do sexo feminino. Esta amostra, embora diminuta, parece indicar uma maior suscetibilidade do sexo masculino para o desenvolvimento desta manifestação ^(1,49-52,54,55).

Nas opções de tratamento deve-se considerar, em primeiro lugar, a possibilidade de descontinuação do fármaco ou de mudança de medicação. O clínico também deve enfatizar o controlo da placa bacteriana como o primeiro passo no tratamento. Se a

hiperplasia gengival persistir, apesar das tentativas de substituição de fármacos e do bom controlo da placa, é necessário recorrer à cirurgia periodontal através da gengivectomia e gengivoplastia^(49,55).

4.9. Angioedema

Carateriza-se pelo aparecimento súbito de edema do lábio, da língua, do soalho da boca, da laringe ou de outras mucosas orais, sendo indolor e circunscrito⁽⁵⁶⁾.

O angioedema pode ser provocado por vários fármacos, nomeadamente, por alguns anti-hipertensores (IECAs⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾, bloqueadores dos canais de cálcio, como a amlodipina⁽⁵⁹⁾, e ARAs II, como o valsartan^(56,57)), por alguns antibióticos, como as penicilinas e as fluoroquinolonas⁽⁵⁸⁾, por alguns AINEs, como o ibuprofeno, o diclofenac e o acetaminofeno⁽⁵⁸⁾, e por contraceptivos orais com estrogénios⁽⁵⁸⁾.

Na teoria, os ARAs II são utilizados no tratamento do angioedema provocado pelos IECAs. Isto porque, a enzima conversora da angiotensina metaboliza a bradiquinina, uma potente substância vasodilatadora que converte a angiotensina I em angiotensina II, que é uma potente substância vasoconstritora. Os IECAs diminuem o nível de angiotensina II e aumentam o nível sérico de bradiquinina, o que conduz a um extravasamento do fluído e, conseqüentemente, à formação de angioedema. Os ARAs II mostraram-se úteis na resolução do angioedema provocado pelos IECAs. Contudo, devido a um aumento da prescrição de ARAs II, começaram a surgir casos onde estes fármacos provocavam angioedema⁽⁵⁷⁾. Shino et al. relataram um caso de um paciente que desenvolveu angioedema no soalho da boca, o qual, após análise da sua medicação, os levou a suspeitar ter sido provocado pelo valsartan. O fármaco foi descontinuado, na manhã seguinte, e, para prevenir a obstrução completa da via aérea, aplicaram o tratamento conservador que consiste na administração intravenosa de 300 mg de hidrocortisona, 8 mg de dexametasona e 1 g de cefazolina. O angioedema ficou completamente resolvido passadas 48 horas⁽⁵⁶⁾. Chiu et al. reportaram três casos onde o losartan (ARA II) induziu angioedema⁽⁵⁷⁾.

O principal tratamento do angioedema, provocado por medicamentos, passa pela descontinuação do fármaco indutor da manifestação clínica e pela manutenção da via aérea do paciente, recorrendo, se necessário, a ventilação artificial, corticoides e anti-

histamínicos. O uso de ARAs II, para o tratamento de angioedema, continua controverso. Os sintomas do angioedema, habitualmente, desaparecem entre 48 e 72 horas após o início do tratamento ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾.

4.10. Halitose

A halitose consiste num odor desagradável que, em 90% dos casos, tem origem na cavidade oral ⁽⁶⁰⁾. O diagnóstico da halitose pode fazer-se, simplesmente, cheirando o ar expirado (método organolético), vindo da boca e do nariz, e comparando os dois. Os centros especializados podem ter um halímetro, aparelho para medir objetivamente os compostos de enxofre voláteis, responsáveis pelo mau odor. Investigações microbiológicas, como o teste de BANA (benzoyl-arginina-naftilamida) ou a microscopia de campo escuro, também podem ser úteis no diagnóstico desta patologia ⁽⁶¹⁾.

Os fármacos que provocam xerostomia, muitas vezes, conduzem ao desenvolvimento de halitose ⁽³⁾. Também os fármacos relacionados com os nitratos e nitritos, o dimetilsulfóxido ⁽⁶¹⁾ e o dissulfiram ⁽⁶²⁾ podem causar halitose.

O tratamento passa, caso seja possível, pela suspensão do fármaco indutor, por visitas regulares ao médico dentista, aprimoramento da higiene oral, com especial atenção na higienização da língua, e pelo uso de colutórios orais ^(60,61).

4.11. Pigmentações

4.11.1. Pigmentação da mucosa oral

A pigmentação da mucosa consiste numa alteração visível da cor da mucosa oral. O mecanismo exato da pigmentação da mucosa oral, causada por medicamentos, ainda não é conhecido ⁽³⁾. Pode resultar do contacto direto do fármaco com a mucosa ou do efeito sistémico dos respetivos metabolitos ⁽²⁸⁾.

Os antimaláricos e os contraceptivos orais causam pigmentação da mucosa ⁽³⁾. Também o uso, a longo prazo, de fenotiazinas, principalmente, da clorpromazina, produz uma pigmentação azul-acinzentada generalizada da mucosa, que é causada pela acumulação de um metabolito do fármaco no tecido ⁽¹⁹⁾. O imatinib (agente quimioterápico) pode provocar uma pigmentação azul-acinzentada da mucosa do palato ⁽⁶³⁾. Outros agentes

quimioterápicos, como a doxorubicina, o docetaxel e a ciclofosfamida, podem provocar pigmentação da mucosa ⁽⁶⁴⁾.

Na maioria dos casos, a suspensão do fármaco conduz ao desaparecimento da pigmentação ^(64,65).

4.11.2. Língua negra pilosa

Nesta manifestação, ocorre um alongamento e hipertrofia das papilas filiformes da língua, causando um crescimento excessivo, que se torna castanho ou preto devido à proliferação de microrganismos cromogênicos. O diagnóstico é feito através dos sinais clínicos ⁽⁶⁶⁾. Está presente na superfície dorsal da língua e a sua patologia permanece desconhecida ⁽⁶⁷⁾.

Alguns antibióticos, como a penicilina, os medicamentos que predispõem à xerostomia, como os agentes psicotrópicos, estão relacionados com o desenvolvimento desta manifestação clínica ^(66,67).

A terapêutica pode ser realizada, com alguns benefícios, através do aumento da hidratação e salivação, da escovagem da língua com uma escova de dentes suave, acompanhada pela aplicação prévia de solução de ureia a 40%. Além disso, é necessário recorrer a retinoides tópicos ou ácido salicílico. Em casos extremos recorre-se à excisão cirúrgica ⁽⁶⁷⁾.

4.11.3. Descoloração dentária

A descoloração dentária, provocada por medicamentos, consiste numa alteração da cor "normal" dos dentes. Pode ser intrínseca, ocorrendo antes ou durante a calcificação do dente, e é permanente; ou extrínseca, que é, geralmente, uma descoloração temporária do dente, que pode ser removida por profilaxia dentária ⁽⁶²⁾.

A descoloração extrínseca pode ser causada, por exemplo, por colutórios orais, como os de clorhexidina ^(62,68) e os de sais de ferro ⁽⁶⁸⁾. Já a administração intravenosa de linezolida causa uma descoloração castanha dos dentes, que é resolvida com uma profilaxia dentária, após a paragem da sua toma ^(62,68,69). Também a amoxicilina, a doxiciclina e o metronidazol, quando tomados em xarope, provocam uma descoloração extrínseca, amarela acastanhada, dos dentes ⁽⁶⁸⁾. A exposição dos dentes a altas

concentrações locais de glibenclamida, devido à utilização de comprimidos mastigáveis ou soluções orais, pode conduzir à descoloração amarelada dos dentes, por precipitação de agentes cromogêneos ⁽⁷⁰⁾.

A descoloração intrínseca é mais comum em dentes decíduos que em permanentes ^(68,70). Diversos antibióticos causam descoloração intrínseca dos dentes, com relevância para o grupo das tetraciclina. Estas causam, inicialmente, uma descoloração amarela brilhante, que vai escurecendo ao longo do tempo, ficando os dentes com uma cor acastanhada ou acinzentada ^(68,71). Dentro do referido grupo, a minociclina confere uma cor azul acinzentada ou verde acinzentada aos dentes ⁽⁷¹⁾. A ciprofloxacina (quinolona) confere uma cor esverdeada à peça dentária ^(68,71). Os fluoretos provocam uma descoloração intrínseca branca-acastanhada ⁽⁷¹⁾.

O tratamento para a descoloração extrínseca é realizado através da remoção das manchas com profilaxia. Por sua vez, o tratamento para a descoloração intrínseca pode passar pelo branqueamento suave, com peróxido de carbamida, durante seis semanas, até à colocação de facetas ou coroas, em casos mais severos ⁽⁷²⁾.

4.12. Reação distónica aguda

A reação distónica aguda é uma desordem motora, que se caracteriza pelo movimento involuntário e por contrações espasmódicas de grupos musculares da cabeça, da face e da língua, resultando em posições tortuosas, repetitivas e anormais ^(3,73). Os pacientes, geralmente, também apresentam cefaleias ⁽³⁾.

Os derivados da anfetamina, como a metanfetamina, a 3,4-metilenodioximetanfetamina, a fentermina, a dextroanfetamina e a ietilpropiona, os antipsicóticos, vários antieméticos, com propriedades bloqueadoras dos recetores da dopamina, como a proclorperazina, a prometazina e a metoclopramida, e os inibidores seletivos da recaptção da serotonina, como a fluoxetina, a fluvoxamina, a paroxetina, a sertralina, o citalopram e o escitalopram, assim como a cocaína, o metilfenidato e a pemolina, são fármacos que induzem reações distónicas ^(3,73).

O seu tratamento passa pela descontinuação do fármaco. Se a medicação suspeita não puder ser interrompida ou se a hiperatividade motora for grave, a difenidramina ou a

benzotropina são administradas, por via intravenosa ou intramuscular, para tratar a hiperatividade motora ⁽⁷⁴⁾.

4.13. Osteonecrose dos maxilares

É uma manifestação clínica que consiste numa destruição óssea progressiva, na região dos maxilares. Geralmente, é provocada pelos bifosfonatos ^(75,76).

Existem várias gerações de bifosfonatos, nomeadamente, os alquilbifosfonatos ou bifosfonatos de primeira geração (o etidronato, o clodronato e o tiludronato), os aminobifosfonatos ou bifosfonatos de segunda geração (o alendronato e o pamidronato) e os bifosfonatos de terceira geração (o zoledronato, o risedronato e o ibandronato) ⁽⁷⁷⁾.

São fatores de risco, conhecidos da osteonecrose por bifosfonatos, a via intravenosa, a duração da exposição e a dose cumulativa. Um estudo, realizado por Créptin et al., demonstrou que o perfil de risco dos pacientes tratados com alquilbifosfonatos foi semelhante ao dos pacientes que receberam tratamento com aminobifosfonatos. Como os alquilbifosfonatos são menos potentes, a exposição, a longo prazo, parece ser necessária para uma dose cumulativa elevada e o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares ⁽⁷⁷⁾.

Um rastreio dentário e um tratamento adequado é fundamental para reduzir o risco de osteonecrose em pacientes que fazem uso destes fármacos ou que se encontram na eminência de o fazer. O objetivo mais importante, do tratamento destes pacientes, é o controlo da infeção, da progressão da necrose óssea e da dor ^(75,78).

O tratamento conservador é indicado para indivíduos sem sintomas, para aqueles que por motivos de saúde não podem ser submetidos ao tratamento cirúrgico ou para pacientes que se encontram sob tratamento quimioterápico ou radioterápico ⁽⁷⁹⁾. Este tratamento consiste num reforço da higiene oral, em consultas dentárias periódicas, em bochechos com colutório de clorhexidina e num tratamento com antibióticos. Os antibióticos mais utilizados são a amoxicilina associada ao ácido clavulânico (500 mg ou 1 g), a azitromicina (500 mg) ou a clindamicina (300 mg) ^(79,80). Maiores taxas de sucesso são conseguidas se complementarmos o tratamento convencional com ozonoterapia, oxigénio hiperbárico ou com laser de baixa intensidade ⁽⁸¹⁾.

Nos pacientes, cujo tratamento conservador não apresenta sucesso, é necessário implementar o tratamento cirúrgico, que apresenta uma taxa de sucesso bastante maior.

Este tratamento consiste na eliminação de todo o tecido ósseo necrótico, deixando apenas osso saudável. Contudo, é difícil eliminar todo o osso necrótico e garantir a presença de apenas osso saudável ^(82,83). Neste sentido, é necessário combinar a terapêutica cirúrgica com outras terapêuticas, tais como, a ozonoterapia ⁽⁸⁴⁾, a irradiação com laser de baixa intensidade ⁽⁸¹⁾ e o tratamento prolongado com penicilina, tetraciclina ou clindamicina (em caso de alergia à penicilina) ⁽⁸⁵⁾.

5. Considerações Finais

Os médicos dentistas encontram uma percentagem cada vez maior de doentes polimedicados. Tal facto determina que devem ser capazes de diagnosticar e atuar, perante as manifestações clínicas provocadas por determinados medicamentos, na cavidade oral.

É, talvez, utópico conhecer todas as alterações provocadas pelos fármacos na cavidade oral, uma vez que estas não estão dependentes apenas da substância em questão, mas, também, da suscetibilidade individual. Contudo, conhecendo as principais características das manifestações clínicas orais, provocadas pelos fármacos mais prescritos, deverá ser possível chegar a um diagnóstico.

O tratamento, por vezes, é complicado, na medida em que a resolução mais eficaz passaria pela comunicação com o médico prescritor, para que se procedesse à suspensão da toma do medicamento indutor, à redução da sua dose ou à sua substituição por outro que não causasse a mesma manifestação. Este método nem sempre é viável porque a vida do paciente poderá depender da toma desse fármaco. Deste modo, cabe ao médico dentista, amiúde, optar por um tratamento paliativo que promova uma melhor qualidade de vida ao paciente.

Neste sentido, o presente relatório poderá servir para trazer à consciência de cada profissional de saúde, principalmente, dos médicos dentistas, por apresentarem um maior contacto com a cavidade oral, as manifestações clínicas, que nela ocorrem, associadas à polimedicação, para que nunca sejam menosprezadas.

6. Bibliografia

1. Raheel S, Tarakji B, Umar D. Propranolol-induced gingival hyperplasia with Nager syndrome: A rare adverse drug reaction. *J Adv Pharm Technol Res.* 2016;7(2):64–8.
2. Zavras A, Rosenberg G, Danielson J, Cartsos V. Adverse drug and device reactions in the oral cavity. *J Am Dent Assoc.* 2013;144(9):1014–21.
3. Abdollahi M, Rahimi R, Radfar M. Current opinion on drug-induced oral reactions. *J Contemp Dent Pract.* 2008;9(3):001–15.
4. Yuan A, Woo S-B. Adverse drug events in the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119(1):35–47.
5. Jinbu Y, Demitsu T. Oral ulcerations due to drug medications. *Jpn Dent Sci Rev.* 2014;50(2):40–6.
6. Singh ML, Papas A. Oral implications of polypharmacy in the elderly. *Dent Clin North Am.* 2014;58(4):783–96.
7. Hopcraft MS, Tan C. Xerostomia: an update for clinicians. *Aust Dent J.* 2010;55:238–44.
8. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Rullo R, Festa V, et al. Oral manifestations of adverse drug reactions. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2008;22(6):681–91.
9. Porter S, Scully C, Hegarty A. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2004;97(1):28–46.
10. Villa A, Abati S. Risk factors and symptoms associated with xerostomia: A cross-sectional study. *Aust Dent J.* 2011;56(3):290–5.
11. Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Slade GD. Medication and Dry Mouth: Findings from a Cohort Study of Older People. *J Public Health Dent.* 2000;60(1):12–20.

12. Mielnik-Baszczak M, Skawin´ska A, Michaowski A, Baszczak J, Ksiazek K. The impact of antiepileptic drugs on the condition of the oral cavity in children and youth affected with epilepsy. *Polish J Public Heal.* 2015;125(2):110–2.
13. Scully C. Drug effects on salivary glands: Dry mouth. *Oral Dis.* 2003;9:165–76.
14. Spolarich AE. Risk management strategies for reducing oral adverse drug events. *J Evid Based Dent Pract.* 2014;14:87–94.
15. Doty RL, Shah M, Bromley SM. Drug-Induced Taste Disorders. *Drug Saf.* 2008;31(3):199–215.
16. Schiffman SS, Zervakis J, Westall HL, Graham BG, Metz A, Bennett JL, et al. Effect of antimicrobial and anti-inflammatory medications on the sense of taste. *Physiol Behav.* 2000;69:413–24.
17. Douglass R, Heckman G. Case Report Drug-related taste disturbance A contributing factor in geriatric syndromes. *Can Fam physician.* 2010;56:1142–7.
18. Doty RL, Haxel BR. Objective Assessment of Terbinafine- Induced Taste Loss. *Am Laryngol Rhinol Otol Soc Inc.* 2005;115:2035–7.
19. Abdollahi M, Radfar M. A Review of Drug-Induced Oral Reactions. *J Contemp Dent practice.* 2003;3(4):1–19.
20. Patton LL, Siegel MA, Benoliel R, De Laat A. Management of burning mouth syndrome: management recommendations. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2007;103(39):1–13.
21. Cerchiari D, Moricz R, Sanjar F, Rapoport P, Moretti G, Guerra M. Burning mouth syndrome: Etiology. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2007;72(3):419–24.
22. Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome. *Am Fam Physician.* 2002;65(4):615–20.
23. Triantos D, Kanakis P. Stomatodynia (burning mouth) as a complication of enalapril therapy. *Oral Dis.* 2004;10:244–5.

24. Llorca CS, Paz M, Serra M, Silvestre FJ. Drug-induced burning mouth syndrome: a new etiological diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Buca*. 2008;13(3):167–70.
25. Borrás-Blasco J, Belda A, Rosique-Robles J, Castera M, Abad F. Burning Mouth Syndrome Due to Efavirenz Therapy. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1471–2.
26. Raghavan S, Puttaswamiah R, Birur P, Ramaswamy B, Sunny S. Antidepressant-induced Burning Mouth Syndrome: A Unique Case. *Korean J Pain*. 2014;27(3):294–6.
27. Culhane NS, Hodle AD. Burning Mouth Syndrome After Taking Clonazepam. *Ann Pharmacother*. 2001;35:874–6.
28. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain C. Reacciones adversas a medicamentos en la cavidad oral. *Med Clin (Barc)*. 2014;144(3):126–31.
29. Artico G, Bruno I, Seo J, Hirota S. Lichenoid reaction to carbamazepine in the oral mucosa: case report. *An Bras Dermatol*. 2011;86(4):152–5.
30. Nagaraj E, Eswar P, Kaur RP. Etiogenic study on oral lichenoid reactions among Tamil Nadu population: A prospective cohort study. *Indian J Dent Res*. 2013;24(3):309–15.
31. Hammami S, Ksouda K, Affes H, Sahnoun Z, Zeghal K. Mucosal lichenoid drug reaction associated with glimepiride: A case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(12):2301–2.
32. Polat M, Üstün H. Oral and Cutaneous Lichenoid Reaction Secondary to Standard Dose Imatinib: A Case Report and Literature Review. *Med J Gazi*. 2014;25:157–60.
33. Byun J, Bang C, Choi G, Shin J. Lichenoid Eruption Associated With Antituberculous Drug; An Unusual Oral and Follicular Involvement. *Am J Dermatopathology*. 2014;36(8):684–5.
34. Campisi G, Florena AM, Franco V, Coccia E, Muzio L Lo. Oral lichenoid drug reaction by lithium in a patient with bipolar disorder. *J Oral Pathol Med*. 2005;34:124–6.
35. Scully C, Challacombe SJ. Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13(5):397–408.

36. Scully C, Felix DH. Oral Medicine- Update for the dental practitioner. Mouth ulcers of more serious connotation. *Br Dent J.* 2005;199:339–43.
37. Wozniak K, Kowalewski C, Hashimoto T, Ishii N, Glinska-wielochowska M. Penicillin-induced Anti-p200 Pemphigoid: An Unusual Morphology. *Acta Derm Veneoreol.* 2006;86:443–6.
38. Kawakami T, Yoshihiro J. A case of bullous pemphigoid induced by aspirin. *J Am Acad Dermatol.* 2010;65(2):443–4.
39. Ma H, Chen M, Liu J, Li Y, Li J. Serious stomatitis and esophagitis: a peculiar mucous reaction induced by pegylated liposomal doxorubicin. *An Bras Dermatol.* 2015;90(3):209–11.
40. Jones JA, Cooksley CD, Elting LS. Epidemiology of treatment-associated mucosal injury after treatment with newer regimens for lymphoma, breast, lung, or colorectal cancer. *Support Care Cancer.* 2006;14:505–15.
41. Recolons M, López JL, Campillo M, Rivera R De, Küstner EC. Buccodental health and oral mucositis. Clinical study in patients with hematological diseases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11:497–502.
42. Joseph Ti, George D, Vargheese G, Sathyan P. Drug induced oral erythema multiforme: A rare and less recognized variant of erythema multiforme. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2012;16(1):145–9.
43. Gantala R. Condiments Costing High...! A Case Report of Erythema Multiforme. *J Clin Diagnostic Res.* 2015;9(7):22–4.
44. Edwards D, Boritz E, Cowen E, Brown R. Erythema Multiforme Major Following Treatment with Infliximab. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;115(36–40):1–8.
45. Broadbent K. A surprising presentation of blistering mouth ulcers. *R Aust Coll Gen Pract.* 2016;45(3):118–9.
46. Majima Y, Ikeda Y, Yagi H, Enokida K, Miura T, Tokura Y. Colonic involvement in

- Stevens-Johnson syndrome-like mucositis without skin lesions. *Allergol Int.* 2015;64(1):106–8.
47. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Koyfman S, Salas-Humara C, Bazil CW, et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology.* 2007;68(20):1701–9.
 48. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *J Am Acad Neurol.* 2005;64:1134–8.
 49. Pavlic V, Zubovic N, Ilic S, Adamovic T. Case Report Unypical Amlodipine-Induced Gingival Hyperplasia. *Hindawi Publ Corp.* 2015;15:1–5.
 50. Guru S, Suresh A, Padmanabhan S, Reddy A. A Rare Case of Digoxin Associated Gingival Overgrowth. *J Clin Diagnostic Res.* 2017;11(4):30–2.
 51. Mohan R, Rastogi K, Bhushan R, Verma S. Phenytoin-induced gingival enlargement : a dental awakening for patients with epilepsy. *BMJ Case Rep Publ.* 2013;10:1–3.
 52. Madi M, Shetty SR, Babu SG, Achalli S, Madi M, Shetty SR, et al. Amlodipine-induced Gingival Hyperplasia- A Case Report and Review. *West Indian Med J.* 2015;64(3):279–82.
 53. Nakib N. Drug-Induced Gingival Overgrowth. *Dis Mon.* 2011;57(4):225–30.
 54. Salman A, Tekin A, Koca S, Babacan Akgul N, Yumuk P, Ergun T. Another adverse effect of vemurafenib: Gingival hyperplasia Anaphylaxis due to bromovalerylurea. *J Dermatol.* 2016;43:706–24.
 55. Miranda-rius J, Brunet-llobet L, Lahor-soler E, Ramírez-rámiz A. Gingival enlargement induced by dihydropyridine calcium channel blockers in a young child. *BMJ Case Rep.* 2014;10:1–2.
 56. Shino M, Takahashi K, Murata T, Iida H, Yasuoka Y, Furuya N. Angiotensin II receptor blocker- induced angioedema in the oral floor and epiglottis. *Am J Otolaryngol Neck Med Surg.* 2011;32(6):624–6.

57. Chiu AG, Krowiak EJ, Deeb ZE. Angioedema Associated With Angiotensin II Receptor Antagonists: Challenging Our Knowledge of Angioedema and Its Etiology. *Laryngoscope*. 2001;111:1729–31.
58. Leeyaphan C, Kulthanan K, Jongjarearnprasert K, Dhana N. Drug-induced angioedema without urticaria: prevalence and clinical features. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2010;24:685–91.
59. Southward J, Irvine E, Rabinovich M. Probable Amlodipine-Induced Angioedema. *Ann Pharmacother*. 2009;43:772–6.
60. Lee PPC, Mak WY. The aetiology and treatment of oral halitosis: an update. *Hong Kong Med J*. 2004;10(6):414–8.
61. Scully C, Felix DH. Oral Medicine- Update for the dental practitioner Oral malodour. *Br Dent J*. 2005;199(8):498–500.
62. Sivaramakrishnan G, Sridharan K. Adverse drug reactions in the oral cavity. *Drugs Ther Perspect*. 2016;32:297–303.
63. Li C, Malik S, Blaeser B, Dehni WJ, Kabani SP, Boyle N, et al. Mucosal Pigmentation Caused by Imatinib: Report of Three Cases. *Head Neck Pathol*. 2012;6:290–5.
64. Marcelo B, Saba N. Chemotherapy-Induced Hyperpigmentation of the Tongue. *N Engl J Med*. 2017;365(10):20.
65. Alfreijat M. Tongue hyperpigmentation associated with chemotherapy. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2013;3:21047.
66. Thompson D, Kessler T. Drug-Induced Black Hairy Tongue. *Pharmacotherapy*. 2010;30(6):585–93.
67. Korbe A, Dissemond J. Black Hairy Tongue. *N Engl J Med*. 2006;354(1):67.
68. Kumar A, Kumar V, Singh J, Hooda A, Dutta S. Clinical Pediatrics Drug-Induced Discoloration of Teeth : An Updated Review. *Clin Pediatr*. 2012;51(2):181–5.
69. Petropoulou T, Lagona E, Syriopoulou V, Michos A. Teeth and tongue discoloration

- after linezolid treatment in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(11):1284–5.
70. Kumaraguru J, Flanagan S, Greeley S, Nuboer R, Stoy J, Philipson L, et al. Tooth discoloration in patients with neonatal diabetes after transfer onto Glibenclamide. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1428–30.
 71. Tredwin CJ, Scully C, Bagan-Sebastian J-V. Drug-induced Disorders of Teeth. *J Dent Res*. 2005;84(7):596–602.
 72. Haywood VB, Pohjola R. Bleaching and Esthetic Bonding of Tetracycline-Stained Teeth. *Contemp Esthet Restor Pract*. 2004;7:16–24.
 73. Tianyil F, Agbor V, Njim T. Metoclopramide induced acute dystonic reaction: a case report. *BMC Reserach Notes*. 2017;10(32):1–3.
 74. Clark GT, Ram S. Four Oral Motor Disorders : Bruxism , Dystonia , Dyskinesia and Drug-Induced Dystonic Extrapyramidal Reactions. *Dent Clin North Am*. 2007;51:225–43.
 75. Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016;6(2):97–104.
 76. Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis*. 2012;18(6):621–3.
 77. Crépin S, Laroche ML, Sarry B, Merle L. Osteonecrosis of the jaw induced by clodronate, an alkylbiphosphonate: Case report and literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(6):547–54.
 78. Diel I, Bergner R, Grötz K. Adverse Effects of Bisphosphonates: Current Issues. *J Support Oncol*. 2007;5(10):475–82.
 79. Lerman MA, Xie W, Treister NS, Richardson PG, Weller EA, Woo S. Conservative management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Staging and treatment outcomes. *Oral Oncol*. 2013;49(9):977–83.
 80. Melea PI, Melakopoulos I, Kastritis E, Tesseromatis C, Margaritis V, Dimopoulos MA,

- et al. Conservative Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma Patients. *Int J Dent*. 2014;2014:1–7.
81. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S, et al. Conservative Surgical Management of Stage I Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Int J Dent*. 2014;2014:1–8.
 82. Schubert M, Klatte I, Linek W, Müller B, Döring K, Eckelt U, et al. The Saxon Bisphosphonate Register-Therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol*. 2012;48(4):349–54.
 83. Bedogni A, Saia G, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol*. 2011;47(5):420–4.
 84. Agrillo A, Ramieri V, Riccardi E, Quarato D, Rinna C, Mitro V, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16:1741–7.
 85. Montefusco V, Gay F, Spina F, Miceli R, Maniezzo M, Ambrosini MT, et al. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma*. 2008;49:2156–62.

Capítulo II – Relatório dos estágios

1. Introdução

O estágio em Medicina Dentária encontra-se dividido em três componentes: Estágio em Saúde Oral Comunitária (ESOC), Estágio em Clínica Hospitalar (ECH) e Estágio em Clínica Geral Dentária (ECGD), sendo supervisionado por professores do Instituto Universitário de Ciências da Saúde. Este estágio permite aos alunos colocar em prática tudo aquilo que aprenderam nos anos anteriores, aprimorando os seus conhecimentos e preparando-os para o exercício da Medicina Dentária.

a) Estágio em Saúde Oral e Comunitária

O Estágio em Saúde Oral e Comunitária decorreu entre 15 de setembro de 2016 e 15 de junho de 2017, das 9h às 12h30, sob supervisão do Prof. Doutor Paulo Rompante. O estágio realizou-se em 2 fases: de 15 de setembro de 2016 até ao dia 26 de janeiro de 2017, decorreu no Instituto Universitário de Ciências da Saúde, com a elaboração de um plano de atividades para o ano letivo, com a produção de panfletos, apresentações em powerpoint, jogos didáticos, filmes e músicas para promoção da saúde oral em pacientes grávidas, adolescentes, adultos seniores, pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), crianças na faixa-etária dos 0-5 anos, dos 6-7 anos e dos 8-9 anos. Executamos, ainda, um cronograma com todas as escolas que, gentilmente, aderiram à nossa atividade, o que nos permitiu organizar, da melhor forma, as nossas visitas para a promoção da saúde oral. A segunda fase começou a 2 de fevereiro de 2017, onde realizamos a promoção de saúde oral e o levantamento de dados epidemiológicos, nas seguintes escolas: EB Costa (2, 9 e 16 de fevereiro, 2, 9, 16 e 23 de março, 20 e 27 de abril e 4 de maio, sendo realizada a atividade com 216 alunos), EB Saibreiras (23 de fevereiro, sendo realizada a atividade com 26 alunos), Jardim de Infância Muro (27 de abril, sendo realizada a atividade com 13 alunos), EB Rebordosa (18 de maio, sendo realizada a atividade com 352 alunos), EB Vilela (25 de maio, não foi realizada a atividade por incompatibilidade com o calendário escolar) e EB Baltar (8 de junho, sendo realizada a atividade com 298 alunos). O estágio teve uma duração de 196 horas.

b) Estágio em Clínica Geral Dentária

O Estágio em Clínica Geral Dentária decorreu no Instituto Universitário de Ciências da Saúde, na Clínica Universitária Dr. Filinto Baptista, todas as quintas-feiras, com início a 15 de setembro de 2016 e término a 15 de julho de 2017, com carga horária de 5 horas semanais, das 19h às 24h, perfazendo um total de 280 horas. O estágio fez-se sob supervisão da Prof^a. Doutora Filomena Salazar e da Prof^a. Doutora Cristina Coelho. Os atos clínicos realizados estão descritos na tabela abaixo.

<i>Atos Clínicos</i>	<i>Operadora</i>	<i>Assistente</i>
<i>Exodontias</i>	2	4
<i>Destartarizações totais</i>	3	3
<i>Triagens</i>	1	2
<i>Restaurações</i>	18	11
<i>Endodontias</i>	2	2
<i>Outros</i>	0	2

Tabela 1: Atos Clínicos realizados no Estágio em Clínica Geral Dentária

c) Estágio em Clínica Hospitalar

O Estágio em Clínica Hospitalar foi realizado no serviço de Estomatologia/Medicina Dentária do Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Unidade de Amarante, todas as terças-feiras, das 9h até às 12h30, com início a 13 de setembro de 2016 e término a 13 de junho de 2017, perfazendo um total de 196 horas. O estágio decorreu sob supervisão do Mestre José Pedro Novais Carvalho. Os atos clínicos realizados encontram-se descritos na tabela abaixo.

<i>Atos Clínicos</i>	<i>Operadora</i>	<i>Assistente</i>
<i>Exodontias</i>	77	73
<i>Destartarizações totais</i>	36	27
<i>Triagens</i>	8	4
<i>Restaurações</i>	48	79
<i>Endodontias</i>	20	19
<i>Outros</i>	8	6

Tabela 2: Atos Clínicos realizados no Estágio em Clínica Hospitalar

2. Considerações finais

Este período de estágio possibilitou-me exercer Medicina Dentária em diferentes ambientes, confrontando-me com diferentes realidades, o que me permitiu melhorar as minhas componentes clínica e humana. Foram, sem dúvida, meses de aquisição e aprofundamento de conhecimentos, que me enriqueceram pessoal e profissionalmente.