



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**MANIFESTAÇÕES ORAIS DE REAÇÕES ADVERSAS
MEDICAMENTOSAS**

Trabalho submetido por
Vânia Isabel Flório Sanches
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2022



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**MANIFESTAÇÕES ORAIS DE REAÇÕES ADVERSAS
MEDICAMENTOSAS**

Trabalho submetido por
Vânia Isabel Flório Sanches
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Tiago Ferro

setembro de 2022

AGRADECIMENTOS

Ao prof. Doutor Tiago Ferro, pelo profissionalismo e pela ajuda disponibilizada ao longo desta etapa final.

À minha colega de Box, Vera Damião, uma amiga que guardo para vida, pela ajuda, pelo trabalho e pelas conquistas nestes cinco anos de caminhada que fizemos juntas.

A todos os meus colegas mais próximos que tornaram os dias mais difíceis menos pesados com o vosso sentido de humor, amizade e carinho.

À minha família, a minha força motriz.

Ao meu marido que nunca duvidou de mim e sempre me apoiou mesmo quando tudo parecia desabar, obrigada pelo amor e paciência inesgotáveis.

Aos meus filhos, pelo amor espontâneo e verdadeiro que me transmitem todos os dias.

*“Segue o teu destino,
Rega as tuas plantas,
Ama as tuas rosas.
O resto é a sombra
De árvores alheias”*

Fernando Pessoa

RESUMO

Existe uma grande diversidade de fármacos, que são utilizados para prevenir ou controlar diversas patologias na generalidade da população, que a podem expor ao risco de desenvolver reações adversas. Estas reações adversas, podem ocorrer em diversos locais do nosso organismo, nomeadamente na cavidade oral.

Apesar de os medicamentos serem uma das ferramentas terapêuticas mais robustas com eficácia comprovada para melhorar a qualidade de vida da população, a sua utilização não está isenta de efeitos adversos. Atualmente, existem cada vez mais pacientes polimedicados, pelo que por vezes é difícil estabelecer a causa dos efeitos adversos gerados pela medicação. Sabe-se também que a polimedicação aumenta de forma exponencial a ocorrência dos mesmos quando se utilizam em simultâneo quatro ou mais fármacos.

Para além das características intrínsecas aos fármacos, como a farmacocinética, farmacodinâmica e dosagem, também as características individuais, nomeadamente a idade, predisposição genética, hábitos de higiene e estilo de vida podem aumentar ou diminuir a intensidade e a forma como as reações adversas medicamentosas se manifestam na população.

Os efeitos adversos mais frequentes na cavidade oral, associados ao uso medicamentos, são a xerostomia, a disgeusia, a síndrome da boca ardente, reações liquenóides, pênfigo, úlceras orais, eritema multiforme, mucosite, hiperplasia gengival, angioedema, halitose, pigmentações e osteonecrose dos maxilares, entre outros.

Devido ao aumento da esperança média de vida de forma generalizada, juntamente com a necessidade de a população recorrer a medicação para o controlo de doenças crónicas entre outras patologias, torna-se indispensável que o médico dentista esteja familiarizado com os efeitos adversos que se manifestam na cavidade oral induzidos pela terapêutica.

Palavras-chave: reação adversa medicamentosa, manifestações orais, reação induzida por fármacos, efeitos adversos.

ABSTRACT

Nowadays, there is a great diversity of drugs, which are used to prevent or control various pathologies in the general population that can expose them to the risk of developing adverse reactions. These reactions can occur in different places of our body namely in the oral cavity. Although drugs are the most powerful therapeutic tool we own to improve the population's quality of life, their use is not free of side effects, and some can be quite severe.

There are many polymedicated patients, so it is sometimes difficult to find the cause of the adverse effects caused by the medication, also the number of occurrences tends to increase exponentially when four or more drugs are combined.

Several factors related to the drug, such as pharmacokinetics, pharmacodynamics and dosage and to the individual itself, namely age, genetic predisposition, hygiene habits and lifestyle can increase or decrease the intensity and way how adverse drug reactions are manifested.

The most frequent adverse effects associated with drug use in the oral cavity are xerostomia, dysgeusia, pemphigus, oral ulcers, erythema multiforme, mucositis, gingival hyperplasia, angioedema, halitosis, pigmentation, and osteonecrosis of the jaws, among others.

The general increase in average life expectancy, together with the need for the population to resort to medication to control chronic diseases, among other pathologies makes it mandatory for the Dentist to be familiarized with the manifestations that can occur in the oral cavity induced by therapy.

Keywords: adverse drug reaction, oral manifestation, drug induced reaction, adverse effects.

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO.....	13
II. DESENVOLVIMENTO	17
1. Alterações das glândulas salivares	17
1.1. Xerostomia e hipossalivação	17
1.2. Ptialismo	20
1.3. Edema e dor	21
1.4. Sialometaplasia necrosante	23
1.5. Descoloração salivar	23
2. Alterações dos tecidos moles	23
2.1. Hiperplasia gengival	24
2.2. Angioedema	27
2.3. Ulcerações Orais	29
2.4. Reações liquenóides	33
2.5. Reações Lupóides.....	38
2.6. Eritema multiforme.....	38
2.7. Pênfigo e reações Penfigóides	42
2.8. Língua negra pilosa	45
2.9. Lesões pigmentadas.....	47
3. Alterações dos tecidos duros	49
3.1. Descoloração dentária	49
3.2. Cárie dentária.....	50
3.3. Osteíte alveolar	51
3.4. Osteonecrose	52
4. Alterações não específicas	56
4.1. Halitose	56
4.2. Diátese hemorrágica	57
4.3. Infecções oportunistas	58
4.4. Síndrome da boca ardente.....	60
4.5. Alterações de paladar	62
4.6. Malignidade e Leucoplasia.....	66
III. CONCLUSÃO.....	69
IV. BIBLIOGRAFIA	73

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Língua fissurada e candidíase num paciente com xerostomia. Adaptado de Cousty & Laurencin-Dalícieux, 2021.	19
Figuras 2 e 3 – Hiperplasia Gengival. Adaptado de Cousty & Laurencin-Dalícieux, 2021.....	25
Figura 4 – Angioedema. Adaptado de Cousty & Laurencin-Dalícieux, 2021.	28
Figura 5 – Úlcera oral induzida por Nicorandilo. Adaptado de Cousty & Laurencin-Dalícieux, 2021.	30
Figuras 6 e 7 - Reação liquenoide induzida por interferão dominada por erosões à esquerda e reação liquenoide induzida por naproxeno dominada por hiperqueratose à direita. Adaptado de Cousty & Laurencin-Dalícieux, 2021.....	35
Figuras 8 e 9 - Eritema multiforme. Adaptado de Cousty & Laurencin-Dalícieux, 2021.	39
Figura 10 – Pênfigo vulgar com ulcerações múltiplas. Adaptado de Cousty & Laurencin-Dalícieux, 2021.	43
Figura 11 – Língua negra pilosa. Adaptado de Regezi et al., 2016.	46
Figura 12 – Pigmentação do palato por minociclina. Adaptado de Regezi et al., 2016.....	48
Figura 13 – Observação Clínica de MRONJ: úlcera gengival e exposição óssea numa paciente de 81 anos. Adaptado de Regezi et al., 2021.	54
Figura 14 - Candidíase pseudomembranosa com placas esbranquiçadas na parte mediana do palato duro. Adaptado de ragezi et al., 2016.....	60

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Principais fármacos xerostomizantes.	19
Tabela 2 – Principais fármacos indutores de Hiperplasia Gengival.....	26
Tabela 3 – Principais fármacos indutores de úlceras orais.....	32
Tabela 4 – Principais fármacos indutores reações liquenóides.	36
Tabela 5 – Principais fármacos indutores de eritema multiforme.....	41
Tabela 6 -Principais fármacos indutores de Pênfigo.	44
Tabela 7 – Principais fármacos indutores de Reações Penfigóides.....	45
Tabela 8 – Fármacos indutores de despigmentação dentária e respetiva coloração associada.	50
Tabela 9 -Principais fármacos indutores de diátese hemorrágica.	58
Tabela 10 – Principais fármacos responsáveis por alterações de paladar.	64

LISTA DE ABREVIATURAS

AAOMS - American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

AINEs - Anti-inflamatórios não esteróides

ARAs - Antagonistas dos recetores da angiotensina

AVC - Acidente vascular cerebral

BMS - Síndrome da boca ardente (do inglês *burning mouth syndrome*)

BPs – Bisfosfonatos

CTGF - Fator de crescimento do tecido conjuntivo

DM - Diabetes Mellitus

Dsg- Desmogleínas

EFM - Eritema fixo medicamentoso

EGF- Fator de crescimento epidérmico

HG - Hiperplasia gengival

HMG-CoA- 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoenzimaA redutase

IDPP4 - inibidores da enzima dipeptidil peptidase 4

IECAs - Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

IGF - fator de crescimento insulínico

HTA - Hipertensão Arterial

IV- via endovenosa

LP - Líquen Plano

MRONJ - Osteonecrose da mandíbula associada à utilização de medicamentos (do inglês *medication related osteonecrosis of the jaw*)

NF- KB- fator nuclear kappa B

OMS - Organização Mundial de Saúde

PDGF - Fator de crescimento derivado de plaquetas

RAM - Reação adversa medicamentosa

RLO - Reação liquenóide

TGF-β- fator de crescimento transformante beta

TKI - Inibidores das tirosina-cinases

TNF - Fator de necrose tumoral

VEGF- Fator endotelial de crescimento

VIH- Vírus da imunodeficiência humana (do inglês *human immunodeficiency virus*)

WHO – World Health Organization

I. INTRODUÇÃO

Relativamente à utilização de fármacos, os conceitos “reação adversa” ou “evento adverso ou indesejado”, são definidos de acordo com a Organização Mundial de Saúde, (OMS), como uma resposta inesperada, nociva e não intencional que ocorre após a administração de um fármaco na dose normalmente utilizada para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença ou alteração fisiológica (Edwards et al., 2013; Femiano et al., 2008; Jayakaran, 2014; WHO, 2015).

As reações adversas medicamentosas (RAM) podem ser classificadas em seis grupos distintos, designadas de A a F. As RAM de tipo A representam cerca de 80% dos casos, são dose dependentes, previsíveis, e estão associadas com o efeito farmacológico, sendo ainda subdivididas em primárias ou secundárias. As RAM do tipo B caracterizam-se por serem imprevisíveis (idiossincráticas), não são influenciadas pela dose do fármaco e podem dividir-se em dois subgrupos: imunomediadas e não imunomediadas. A maioria das reações tipo B são imunomediadas e caracterizam-se por respostas de hipersensibilidade. Além destes, foram descritos outros tipos de reações medicamentosas: as RAM tipo C, que dependem da duração do tratamento além da dose; as RAM tipo D, ou tardias, e ainda as RAM tipo E que se manifestam após cessação do tratamento. As RAM tipo F estão relacionadas com a falência terapêutica através de diversos mecanismos (Bakhtiari et al., 2018; Femiano et al., 2008).

À medida que o número de idosos na maioria dos países está em crescimento, há uma preocupação com o aumento do risco de comorbilidades e uso acrescido de fármacos nesta população, tornando-a mais suscetível a efeitos secundários (WHO, 2015). Existem diversas definições de polifarmácia, atualmente sem consenso na literatura, mas a mais unânime é a definição numérica do consumo de cinco ou mais fármacos diariamente (Fernandes et al., 2020). O consumo de um número cada vez maior de fármacos, numa população com características demográficas e biológicas particulares e que tipicamente apresenta diversas patologias, com necessidade de uma abordagem terapêutica contínua, contribui inevitavelmente para o aumento do risco de surgirem reações adversas consideráveis (Femiano et al., 2008; Fernandes et al., 2020; Yuan & Woo, 2020).

As manifestações e o grau de gravidade das RAMs estão diretamente relacionados com fatores associados quer aos fármacos, quer aos indivíduos. Os fatores de risco associados

aos pacientes incluem o género, com maior incidência de RAMs nas mulheres; a idade, com dois grupos etários mais propensos a RAMs os recém-nascidos e os idosos; a existência de patologias prévias, observando-se RAMs mais frequentemente em doentes com insuficiência hepática e renal, sem esquecer a pré-disposição genética. Por outro lado, os fatores inerentes aos fármacos incluem a via de administração, a duração do tratamento, a dose utilizada e a sua metabolização (Bakhtiari et al., 2018; Femiano et al., 2008).

Existem diversas manifestações clínicas decorrentes das RAMs. Habitualmente, estas ocorrem dentro de semanas ou meses após o uso dos medicamentos e podem ser sintomáticas ou assintomáticas (Bakhtiari et al., 2018; Yuan & Woo., 2020).

O diagnóstico de uma RAM é feito com base na história clínica do doente, nos seus sinais e sintomas e na cronologia da manifestação. Normalmente, nas situações com exposição prolongada, as manifestações ocorrem tardiamente e são detetadas semanas ou meses após o início da toma do fármaco. O facto de algumas manifestações apenas ocorrerem muitos anos após o início da toma (ou da suspensão do fármaco), torna difícil estabelecer uma relação causal entre ambos (Abdollahi et al., 2008; Yuan & Woo., 2020).

Habitualmente, é difícil estabelecer o nexo de causalidade entre o consumo de um dado fármaco e a reação manifestada. Torna-se necessário que exista um elevado grau de suspeição, assim como documentar a resolução das queixas ou sintomas após a suspensão do tratamento. Testar a recorrência do mesmo efeito com uma nova administração subsequente do fármaco nem sempre é possível (nem eticamente desejável) (Yuan & Woo, 2020).

Nos Estados Unidos da América, estima-se que as hospitalizações por reações adversas graves a fármacos prescritos podem atingir 16,2% de todas as admissões hospitalares. Neste mesmo país, cerca de 59% da população consome pelo menos um medicamento diariamente, e aproximadamente 15% é polimedicada (Glick et al., 2020).

Na Europa ocorrem anualmente 8,6 milhões de hospitalizações decorrentes de RAMs. O consumo de medicamentos é ainda mais expressivo, com cerca de 21% da população europeia com pelo menos duas doenças crónicas, medicada com quatro a nove fármacos diariamente (Mair et al., 2017).

Devido ao aumento da esperança média de vida de forma generalizada, em simultâneo com a necessidade de a população recorrer a medicação para o controlo de doenças crónicas, entre outras patologias, torna-se indispensável que o médico dentista esteja familiarizado com os efeitos adversos que se manifestam na cavidade oral induzidos pela terapêutica (Bakhtiari et al, 2018).

As reações cutâneas induzidas por fármacos, apresentam manifestações muito variadas, contrariamente ao que se verifica especificamente na cavidade oral, cujo padrão típico da reação é menos generalizado e mais limitado. Esta diferença ocorre devido ao maior turnover celular a que os tecidos orais e periorais estão sujeitos (Yuan & Woo, 2020)

As manifestações orais que serão abordadas nesta revisão estão dispostas em quatro categorias distintas: (i) alterações das glândulas salivares, (ii) alterações dos tecidos moles, (iii) alterações dos tecidos duros e (iv) alterações não específicas. Para cada categoria serão abordadas as diferentes patologias bem como os fármacos associados às manifestações das mesmas.

A elaboração desta revisão bibliográfica tem como objetivo identificar e descrever as reações adversas medicamentosas mais frequentes na cavidade oral que podem ser detetadas pelo médico dentista na sua prática clínica e quais os fármacos que as desencadeiam.

No decorrer deste estudo vai ser realizada uma pesquisa bibliográfica com recurso às bases de dados PubMed, B-on, Cochrane Library, Medline, Embase e Scielo. As palavras-chave para esta pesquisa são: reação adversa medicamentosa, manifestações orais, reação induzida por fármacos, efeitos adversos e efeitos secundários.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Alterações das glândulas salivares

As alterações das glândulas salivares induzidas por fármacos são a reação adversa mais comum e manifestam-se sobretudo na população idosa e polimedicada (Bakhtiari et al., 2018; Vučićević Boras et al., 2015; Yousefi & Abdollahi, 2018).

1.1. Xerostomia e hipossalivação

É bem aceite que a saliva desempenha um papel relevante tanto na saúde oral, como na saúde sistémica. A sua mistura única de água, iões, proteínas e glicoproteínas tem inúmeras funções nas quais se incluem a reparação de tecidos, a remineralização dentária, o auxílio na deglutição, a produção de voz e discurso e a digestão inicial de amidos e lípidos (Aliko et al., 2015; Yousefi & Abdollahi, 2018).

A xerostomia é definida como a sensação subjetiva de boca seca, que pode ser acompanhada pela diminuição objetiva da quantidade e qualidade da saliva. A hipossalivação é definida como a diminuição do fluxo salivar em condições de repouso, e existem cerca de quinhentos fármacos que podem causar esta disfunção. Para ser considerada hipossecreção salivar, devem ser encontrados valores de fluxo salivar abaixo de 0,1-0,2 ml/min em repouso ou abaixo de 0,5-0,7 ml/min sob estimulação. Esta manifestação é um dos efeitos adversos mais frequentes que ocorrem na cavidade oral, sendo os medicamentos a principal causa de boca seca (Bascones-Martínez et al., 2015; Scully & Bagan, 2004; Vučićević Boras et al., 2015).

Os fármacos que mais frequentemente causam hipossalivação são os anti-hipertensores e os psicofármacos. Contudo, está atualmente descrito que os fármacos pertencentes às seguintes classes também são causa de xerostomia: anti-colinérgicos, anti-histamínicos, benzodiazepinas, citostáticos, diuréticos, inibidores da bomba de protões, opióides, antagonistas muscarínicos, agonistas adrenérgicos alfa, supressores do apetite, broncodilatadores, antirretrovirais, retinoides, fármacos utilizados no tratamento das

enxaquecas, descongestionantes nasais e relaxantes musculares (Vučićević Boras et al., 2015; Yuan & Woo, 2020).

Foi descrita uma relação entre xerostomia e a toma de fármacos anti-hipertensores num estudo de Djukic. Foram reportados dados de 387 pacientes, 20% dos quais diagnosticados com diabetes mellitus (DM) tipo 2 concomitantemente com hipertensão arterial (HTA). Neste estudo, a xerostomia era significativamente mais frequente em pacientes medicados com metoprolol em monoterapia, pacientes medicados com enalapril e hidroclorotiazida bem como com enalapril e metoprolol, independentemente da presença de DM tipo 2. Nos pacientes medicados somente com enalapril em monoterapia não se verificou uma relação direta com a presença de xerostomia. Foi descrito que o consumo de enalapril é uma variável independente associado a uma diminuição do risco de desenvolver xerostomia, ao contrário do metoprolol, cujo consumo no tratamento da HTA aumenta o risco de desenvolvimento de xerostomia. As associações terapêuticas de enalapril com metoprolol e/ou hidroclorotiazida em pacientes diabéticos não foram consideradas indutoras de risco de desenvolver xerostomia (Djukic et al., 2015; Yousefi & Abdollahi., 2018).

Outro estudo relevante de Villa, com 601 pacientes, refere que os indivíduos com idade mais avançada apresentam três vezes mais probabilidade de reportar queixas de xerostomia. Pacientes que façam uma toma diária de um ou mais fármacos têm o dobro da probabilidade de desenvolver xerostomia comparativamente aos que não tomam qualquer fármaco. A prevalência de xerostomia foi de aproximadamente 16,7% nos indivíduos que descrevem a toma diária de um único fármaco, subindo para 33,3% nos polimedicados com dois fármacos e para 36,9% nos polimedicados com 3 ou mais fármacos (Villa et al., 2011; Yuan & Woo, 2020).

A hipossalivação persistente pode propiciar episódios de infecção como candidíase, cárie dentária e sialoadenite. A perda de lubrificação também resulta em eritema e suscetibilidade da mucosa por trauma friccional, desconforto e sensação de queimadura (Bakhtiari et al., 2018; Yuan & Woo, 2020).



Figura 1 – Língua fissurada e candidíase num paciente com xerostomia. Adaptado de Cousty & Laurencin-Dalieux, 2021.

A xerostomia induzida por fármacos é reversível, habitualmente rápida quando se interrompe a toma do mesmo, uma vez que irá ocorrer uma regularização da excreção salivar por parte das glândulas salivares. A pilocarpina, a cevimelina, o betanecol e outros substitutos salivares são fármacos utilizados para tratar esta disfunção. (Bakhtiari et al., 2018; Femiano et al., 2008; Sultana & Sham, 2011).

Tabela 1 – Principais fármacos xerostomizantes.

Agonistas adrenérgicos	Guanabenzó, guanfecina
Analgésicos	Buprenorfina, clonidina, morfina, nefopam, fentanilo, tramadol,
Antibióticos	Ciprofloxacina, espiramicina, gentamicina, isotretinoína, ofloxacina
Anticolinérgicos	Atropina, brometo de clíndio, ciclopentolato, glicopirrolato, hioscina, ipatrópio, orfenadrina, oxibutinina, propantelina, tropicamida
Anticonvulsivantes	Fenfluramina, pregabalina, vigabatrina
Antidepressivos	Bupropiom, nefazodona, reboxetina, sertralina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, venlafaxina
Anti-hipertensores	Beta-bloqueantes, bloqueadores dos canais de cálcio, cetanserina, clonidina, moxonidina, prazosina
Anti-histamínicos	Efedrina

Anti-inflamatórios	Cetotifeno
Anti-parkinsonianos	Levodopa, selegelina, rotigotina
Antipsicóticos	Clozapina, Fenotiazinas, molindona, olanzapina, tioridazina, tiapride
Disfunções gastrointestinais	Alizaprida, cloreto de tróspio, lubiprostona, nabilona, ondasetron, sucralfato
Disfunções genitourinárias	Solifenacina, tadalafil, tansulosina, terazosina, tolterodina
Imunosupressores	Ciclosporina
Metais pesados	Cádmio, Chumbo
Relaxantes musculares	Ciclobenzaprina, tizanidina, toxina botulínica A,
Sedativos	Dexmedetomidina
Simpaticomiméticos	Anfetaminas, Brimonidina, Fenilpropanolamina, metilfenidato
Outros fármacos	Alcalóides da beladona, ambroxol, insulinas, inibidores do óxido nítrico, lítio, lubiprostona, mazindol, modafetil, nicotina, paracetamol, posaconazol, sibutramina, zopiclona
Outras classes de fármacos no geral	Anti-migranosos, antineoplásicos, inibidores da bomba de prótons

1.2 Ptialismo

O ptialismo, também designado de sialorreia, é uma RAM pouco comum, na qual se verifica um aumento do fluxo salivar que excede a capacidade deglutiva do próprio indivíduo (Bakhtiari et al., 2018; Bascones-Martínez et al., 2015; Jayakaran, 2014; Seymour & Rudralingham, 2008). Existem situações fisiológicas, em que este fluxo pode estar naturalmente aumentado, como por exemplo na menstruação, no início da gravidez, na erupção dentária, nalguns estados inflamatórios, no refluxo gastroesofágico, na toxicidade por metais pesados (mercúrio, arsénio, chumbo e tálio) e nalgumas doenças neurológicas, tais como síndrome de Down, parkinson, autismo e paralisia cerebral (Bakhtiari et al., 2018; Glick et al., 2021; Jayakaran, 2014).

A hipersalivação pode ser induzida por diversos fármacos, nomeadamente os que atuam no sistema nervoso parassimpático como a neostigmina, a rivastigmina, o lítio, a clozapina, o alprazolam, a digoxina, o haloperidol e fármacos colinérgicos como o betanecol, a pilocarpina ou a cevimeleína (Aggarwal & Sharma, 2009; Bakhtiari et al., 2018; Scully & Bagan, 2004; Vinayak et al., 2013).

Outros fármacos relevantes no ptialismo são o ácido mefenâmico, a teofilina, o captopril, a e alguns antibióticos como a tobramicina, o imipenem e a canamicina (Bakhtiari et al., 2018; Glick et al., 2021; Scully & Bagan, 2004).

O tratamento desta disfunção, envolve essencialmente a redução da quantidade de saliva que é excretada, facilitando a sua deglutição. Alguns fármacos anticolinérgicos como a benzotropina, o glicopirrolato e a escopolamina, são eficazes no tratamento da hipersalivação. São diversas as formas farmacêuticas utilizadas, como por exemplo adesivos transdérmicos de escopolamina ou spray de ipatrópio. A administração injetável de toxina botulínica nas glândulas paratiroideias é utilizada também, em casos de resistência às terapêuticas mencionadas anteriormente (Bakhtiari et al., 2018; Mato et al., 2010).

1.3 Edema e dor

O edema das glândulas salivares é uma RAM conhecida, associada muitas vezes ao iodo, composto utilizado como contraste em muitos exames radiológicos (Glick et al., 2021). As glândulas salivares conseguem atingir uma concentração de iodo cerca de cem vezes superior aos níveis plasmáticos. Esta concentração excessiva pode causar inflamação e edema dos ductos salivares, o que por sua vez pode conduzir à obstrução da excreção salivar. Este fenómeno ocorre sensivelmente três horas após a administração do contraste iodado, e a sua resolução demora cerca de quarenta e oito horas (Seymour & Rudralingham, 2008).

O iodo na forma radioativa também pode ser utilizado no tratamento do cancro da tiróide, cujo efeito adverso mais comum é a hipertrofia das glândulas salivares (Bakhtiari et al., 2018; Vinayak et al., 2013).

Outros fármacos que também estão associados a este efeito adverso são o diazepam, o clonazepam, a L-asparaginase, a fenilbutazona, a oxifenbutazona, o cloreto de potássio, as sulfonamidas, a varfarina, o naproxeno, a guanidina, a nitrofurantoína, a clonidina, a terbinafina, a clorohexidina e a doxiciclina (Brooks & Thompson, 2012; Jayakaran, 2014; Vohra, 2013).

No caso da clorohexidina, um dos efeitos expectáveis é o edema das glândulas salivares, muitas vezes quando esta molécula é utilizada de forma tópica para limpeza dos tecidos orais, e esta condição parece subsistir mesmo alguns dias após a cessação da sua utilização. Em termos histológicos, existe alguma evidência que demonstra obstrução mecânica dos ductos salivares. Os bochechos vigorosos criam uma pressão negativa que induz a aspiração da clorohexidina para o interior das glândulas (Seymour & Rudralingham, 2008).

Também, a doxiciclina, pode induzir a parotidite, embora o mecanismo subjacente a este fenómeno não esteja totalmente esclarecido, evidencia-se edema e espasmo do músculo liso associado as glândulas parótidas e /ou reações de hipersensibilidade (Seymour and Rudralingham, 2008).

Considerando outros grupos farmacológicos num caso descrito por Vinayak, verificou-se que um individuo em crise hipertensiva medicado com enalapril injetável desenvolveu um quadro de edema bilateral das glândulas parótidas, de forma hiperaguda (inferior a cinco minutos) após administração deste fármaco. O tratamento realiza-se com corticosteroides, embora a persistência deste quadro mesmo após a suspensão da terapêutica e da administração do corticoide seja frequente (Bakhtiari et al., 2018; Vinayak et al., 2013).

Quanto à dor propriamente dita, assume-se genericamente a sua relação com alguns casos de reações de hipersensibilidade. Apesar da sua patogénese ser muitas vezes desconhecida, pensa-se que esta poderá estar relacionada com a farmacocinética e farmacodinâmica do fármaco utilizado. Os fármacos mais associados a esta queixa álgica são a pirazolona, anti-hipertensores, anti-ulcerosos, antibióticos, iodetos, citotóxicos e antipsicóticos (Abdollahi et al., 2008; Bakhtiari et al., 2018; Bascones-Martínez et al., 2015).

1.4 Sialometaplasia necrosante

A sialometaplasia necrosante é outra RAM, que geralmente é causada pela administração injetável de fármacos vasoconstritores, em associação com anestésicos locais, no palato. Esta reação é caracterizada por uma resposta inflamatória necrosante que afeta os lóbulos das glândulas salivares minor presentes no palato duro em cerca de 80% dos casos. Os restantes 20% podem ocorrer em tecidos com presença de glândulas salivares, nomeadamente no trígono retromolar, gengiva, lábio, língua, bochechas, cavidade nasal, seios nasais, laringe e traqueia. As lesões apresentam-se com o formato de úlcera, com bordos de consistência dura e bem delimitada. Cerca de dois terços das lesões apresentam localização unilateral, contudo também se verificam lesões bilaterais síncronas e metácronas (Bascones-Martínez et al., 2015; Krishna & Ramnarayan, 2011).

A patogénese é desconhecida, no entanto crê-se que esta ocorre devido a isquémia dos capilares que irrigam os lóbulos salivares (Krishna & Ramnarayan, 2011).

Na maioria dos casos, esta patologia ocorre espontaneamente com sintomas iniciais muito variados, podendo incluir febre, calafrios, mal-estar geral e edema. Normalmente, estas lesões não requerem tratamento e cicatrizam espontaneamente por segunda intenção entre quatro e dez semanas sem deixarem sequelas funcionais (Bascones-Martínez et al., 2015; Krishna & Ramnarayan, 2011).

1.5 Descoloração salivar

A alteração da coloração da saliva, geralmente para cor vermelha ou alaranjada, bem como outros fluidos corporais pode observar-se em pacientes tratados com clofazimina, levodopa, rifampicina e rifabutina (Abdollahi & Radfar, 2003; Abdollahi et al., 2008; Jayakaran, 2014; Scully & Bagan, 2004; Vinayak et al., 2013).

2. Alterações dos tecidos moles

Os tecidos moles que constituem a mucosa oral estão presentes nas seguintes estruturas: os lábios, a mucosa vestibular, a mucosa lingual, a mucosa alveolar e as gengivas. As

alterações destes tecidos, quando estão relacionadas com reações adversas a fármacos, podem manifestar-se maioritariamente na forma de úlceras ou hiperplasias (Bakhtiari et al., 2018; Femiano et al., 2008).

2.1 Hiperplasia gengival

A hiperplasia gengival (HG) consiste num aumento benigno dos tecidos gengivais, que se caracteriza também, pelo aumento do seu volume. (Femiano et al., 2008; Glick et al., 2020; Mawardi et al., 2021; Tidke et al., 2022)

Um dos efeitos adversos mais comuns associados à utilização de fármacos, a nível do periodonto, é um aumento gradual e generalizado dos componentes fibrosos da gengiva. No entanto, este fenómeno pode também ocorrer por acumulação de placa, predisposição genética e alterações hormonais (Bakhtiari et al., 2018; Femiano et al., 2008; Glick et al., 2020; Mawardi et al., 2021).

Este crescimento exacerbado dos tecidos, está relacionado com a rutura e degradação das fibras de colagénio através das metaloproteases, que levam a um aumento do conteúdo extracelular de colagénio entre os tecidos gengivais. (Glick et al., 2020) As citocinas e os fatores de crescimento desempenham um papel fundamental neste processo. Os fatores de crescimento CTGF, EGF, IGF, PDGF e TGF- β são marcadores de fibrose e estimulam a proliferação e a síntese de fibroblastos e consequentemente a síntese de colagénio e de outros componentes da matriz extracelular (Cousty & Laurencin-Dalicioux, 2021).

A HG pode muitas vezes cobrir grande parte da coroa do dente, provocando dificuldades no processo mastigatório. Esta dificuldade mastigatória decorre do sangramento local e sintomatologia dolorosa, que estão muitas vezes associados à inflamação das papilas interdentárias e dos tecidos circundantes (Femiano et al., 2008., Guru et al., 2017; Tidke et al., 2022).

Para estabelecer um diagnóstico correto, além de ser importante rever detalhadamente a história clínica do paciente e realizar um exame clínico cuidadoso, é também relevante a realização de um exame histopatológico (Cousty & Laurencin-Dalicioux, 2021; Femiano et al., 2008). O diagnóstico diferencial é de extrema importância, uma vez que é

necessário excluir outras causas benignas, bem como síndromes proliferativas e patológicos nos quais o crescimento gengival exacerbado pode ser uma manifestação inicial, nomeadamente, na leucemia mieloide aguda, no linfoma não-Hodgkin, na gengivite bacteriana, na epúlide gengival, na gengivite das células plasmáticas, no escorbuto, na doença de Crohn, na sarcoidose, na fibromatose gengival hereditária e na neurofibromatose tipo 1. Os pontos a observar durante o exame clínico são os seguintes: a circunstância de ocorrência das lesões, a sua localização e aparência e os sinais e sintomas associados (Cousty & Laurencin-Dalicieux, 2021).

A HG encontra-se principalmente associada a três classes farmacológicas: os anticonvulsivantes, dos quais se destaca a fenitoína; os bloqueadores dos canais de cálcio, onde o principal é a nifedipina; e os imunossupressores, especialmente a ciclosporina (Jayakaran, 2014; Nagarajappa et al., 2013; Sivaramakrishnan & Sridharan, 2016; Tidke et al., 2022; Vučićević Boras et al., 2015)



Figuras 2 e 3 – Hiperplasia Gengival. Adaptado de Cousty & Laurencin-Dalicieux, 2021.

Estes fármacos, apesar de serem estruturalmente diferentes, têm em comum o efeito inibitório nos canais de cálcio, mecanismo que se crê estar envolvido na patogénese do edema e crescimento gengival. Do ponto de vista clínico, observa-se um aumento progressivo da gengiva, que começa nas papilas interdentárias com uma consistência firme, e forma massas lobulares que podem cobrir a coroa do dente, sendo mais comum na zona dos dentes anteriores, como referido anteriormente (Bakhtiari et al., 2018; Mawardi et al., 2021).

Além da componente hereditária, existem alguns fatores de risco associados ao desenvolvimento desta hiperplasia, nomeadamente: (i) a idade, em que a prevalência e o grau de severidade das lesões são superiores em crianças e adolescentes, comparativamente com adultos, sobretudo no que diz respeito à classe dos anticonvulsivantes e da ciclosporina; (ii) género, com prevalência e grau de severidade superiores no sexo masculino; (iii) variáveis farmacocinéticas do medicamento, embora o mecanismo não esteja completamente esclarecido, existe evidência de uma concentração limite que é variável de indivíduo para indivíduo que despoleta o início das alterações gengivais e (iv) associação de fármacos (Cousty & Laurencin-Dalichieux, 2021; Mawardi et al., 2021).

Tabela 2 – Principais fármacos indutores de Hiperplasia Gengival.

Antibióticos	Eritromicina
Anticoncepcionais	Mestranol, noretisterona
Anticonvulsivantes/antiepiléticos	Etosuximida, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, mefenitoína, primidona, topiramato, vigabatrina
Antidepressivos	Sertralina
Antifúngicos	Cetoconazol, clotrimazol
Bloqueadores dos canais de cálcio	Amlodipina, diltiazem, felodipina, lacidipina, nifedipina, nitrendipina, verapamilo
Imunomoduladores	Ciclosporina, interferão- α , tacrolímus
Opióides	Difenoxilato
Reguladores de humor	Lítio

Relativamente à associação de fármacos, sabe-se que a prevalência das lesões aumenta quando a fenitoína é associada a outros anticonvulsivantes; a severidade das lesões aumenta quando a ciclosporina é prescrita em associação com um bloqueador dos canais de cálcio, o que acontece frequentemente para reduzir a nefrotoxicidade da ciclosporina; a severidade das lesões diminui quando a ciclosporina é prescrita em associação com a prednisolona ou com a azatioprina. Por outro lado, a presença de placa dentária e a saúde

periodontal do paciente também influenciam o desenvolvimento e o grau de severidade da HG (Cousty & Laurencin-Dalicieux, 2021; Mawardi, et al., 2021).

Apesar de ser uma condição benigna, a HG causa um impacto significativo na qualidade de vida do paciente, devido ao compromisso estético e funcional, sobretudo em casos mais avançados. As opções existentes a nível terapêutico, para tratamento desta disfunção, podem ser de dois tipos: cirúrgicas ou não-cirúrgicas (Bakhtiari et al., 2018; Bascones-Martínez et al., 2015; Mawardi et al., 2021). As opções não-cirúrgicas, que são preferenciais, incluem como primeira linha a substituição ou descontinuação da terapêutica indutora deste fenómeno (embora a redução do volume gengival ocorra sobretudo entre seis e doze meses). Por outro lado, o correto controlo da placa bacteriana por parte do paciente também apresenta resultados benéficos no controlo da HG (Bascones-Martínez et al., 2015; Mawardi et al., 2021). Ainda dentro destas opções, é viável também aumentar a frequência com que se efetuam as destartarizações com a utilização adjuvante de colutórios de digluconato de clorhexidina, e utilização tópica de ácido fólico (Mawardi et al., 2021; Tidke et al., 2022).

Relativamente às opções cirúrgicas, estas consistem na gengivoplastia, gengivectomia convencional ou a laser e ainda eletrocirurgia (Mawardi et al., 2021; Tidke et al., 2022; Trackman & Kantarci, 2015).

2.2 Angioedema

O angioedema é uma manifestação clínica comum a uma série de condições alérgicas com diferentes etiologias. (Bakhtiari et al., 2018; Cousty & Laurencin-Dalicieux, 2021; Femiano et al., 2008). Existem duas formas desta doença descritas na literatura: a hereditária e a adquirida. O angioedema hereditário é uma manifestação autossómica dominante muito rara, que está associada a uma deficiência dos inibidores da enzima C1 esterase da cascata do complemento. O angioedema adquirido é a forma mais comum, depende de mecanismos imunológicos e desenvolve-se após contacto ou administração de um fármaco ou alérgeno (Femiano et al., 2008).

A apresentação clínica inclui o aparecimento súbito de edema indolor circunscrito à zona oral e perioral, lábios, bochecha anterior, língua e zona periocular. Este edema, quando

atinge a orofaringe e tecidos moles conexos pode ser fatal por obstrução das vias respiratórias (Bakhtiari et al., 2018; Cousty & Laurencin-Dalicieux, 2021; Femiano et al., 2008).



Figura 4 – Angioedema. Adaptado de Cousty & Laurencin-Dalicieux, 2021.

A nível fisiológico, esta manifestação é causada pela imunoglobulina IgE devido à desgranulação dos mastócitos e libertação de histamina (Stone & Brown, 2017).

O angioedema pode ser causado por uma serie de fármacos, nomeadamente anti-hipertensores como os IECAs (inibidores da enzima de conversão da angiotensina) , os bloqueadores dos canais de cálcio, especialmente a amlodipina, os ARA-II (antagonistas dos recetores da angiotensina II) , com especial destaque para o valsartan, diuréticos como a hidroclorotiazida; os anti-dislipidémicos como as estatinas, por antiagregantes plaquetários como o clopidogrel, por alguns AINEs como o ibuprofeno e o diclofenac; por contraceptivos orais contendo estrogénio e por alguns antibióticos como por exemplo as penicilinas e as fluoroquinolonas (Bakhatiari et al., 2018; Yuan & Woo, 2020).

Os ARA-II são muitas vezes utilizados no tratamento do angioedema provocado pelos IECAs, uma vez que a enzima conversora da angiotensina metaboliza a bradiquinina que promove vasodilatação e converte a angiotensina I em angiotensina II, que é uma substância vasoconstritora. Os IECAs diminuem a concentração de angiotensina II que por sua vez aumenta os níveis séricos de bradiquinina levando à formação de angioedema (Stone & Brown, 2017). Contudo, existem relatos de que também estes fármacos podem

levar à ocorrência de angioedema, embora numa frequência e gravidade menores, mas de uma forma mais precoce. Outro anti-hipertensor inibidor da renina, o alisquireno também está descrito como agente causal de angioedema em cerca de 0,4% dos pacientes aos quais é administrado (Ferraro et al., 2014)

O principal tratamento do angioedema provocado por fármacos, deve ser a descontinuação do fármaco indutor e manutenção da via aérea do paciente recorrendo a ventilação artificial e corticóides. Os sintomas do angioedema geralmente desaparecem entre 48 e 72 horas após o início do tratamento (Bakhtiari et al., 2018; Stone & Brown, 2017).

2.3 Úlceras Orais

As úlceras orais são lesões bem circunscritas e delimitadas, nas quais se observa uma ligeira depressão e perda de tecido epitelial, ocorrendo exposição das terminações nervosas e da lâmina própria. Estas lesões de natureza inflamatória encontram-se cobertas por uma membrana de fibrina, o que lhes dá um aspeto de cor ligeiramente amarelada, sendo geralmente bem delimitadas por um halo eritematoso (Cousty & Laurencin-Dalichieux, 2021; Glick et al., 2021; Jayakaran, 2014; Yuan & Woo, 2020).

As ulcerações da mucosa são um motivo frequente de consulta médica, uma vez que a dor é um sintoma ubíquo associado. A etiologia destas lesões é múltipla, podendo ocorrer por trauma, infeção, carências vitamínicas, causas hematológicas ou provocadas por fármacos. Contudo, o seu diagnóstico pode ser difícil de estabelecer, sendo muitas vezes necessário um exame histopatológico (Cousty & Laurencin-Dalichieux, 2021; Femiano et al., 2008; Jinbu & Demitsu, 2014).

Os termos “ulceração-oral” e “estomatite aftosa” são comumente utilizados como sinónimos no relato de muitos casos de RAMs. No entanto, as aftas geralmente desenvolvem-se a partir da segunda década de vida, enquanto as ulcerações orais são mais frequentes a partir da quarta década de vida. Contrariamente, as ulcerações induzidas por fármacos ocorrem sobretudo em faixas etárias e idades mais avançadas e nem sempre com um padrão recorrente. Estas lesões, que podem ser idiopáticas, são denominadas de

ulcerações não-específicas, apresentado semelhança com as úlceras aftosas major (Bilodeau & Lalla, 2019; Femiano et al., 2008; Jayakaran, 2014).

A necrose e ulceração epitelial pode resultar da aplicação direta na mucosa de fármacos de venda livre, como a aspirina, o peróxido de hidrogénio, sais de potássio e compostos fenólicos. As erupções medicamentosas manifestam-se inicialmente como áreas de edema e eritema, que conduzem à ulceração localizada e específica. Estas podem ocorrer em diversas localizações, nomeadamente na língua, mucosa jugal, mucosa gengival, palato duro e na mucosa labial, sendo esta última localização a mais frequente (Bilodeau & Lalla, 2019; Femiano et al., 2008; Sivaramakrishnan & Sridharam, 2016).



Figura 5 – Úlcera oral induzida por Nicorandilo. Adaptado de Cousty & Laurencin-Dalicieux, 2021.

Segundo Jinbu & Demitsu (2014) as úlceras orais típicas, provocadas por fármacos, são classificadas clinicamente em dois tipos: mucosite e eritema fixo medicamentoso. O diagnóstico de úlceras provocadas por fármacos baseia-se na ausência de melhoria, após tratamento com corticoides tópicos, durante uma a duas semanas, sem a presença de sinais de malignidade (Jinbu & Demitsu, 2014).

A mucosite oral generalizada e ulcerativa é um efeito adverso comum de diversos fármacos citotóxicos, utilizados nos tratamentos de quimioterapia convencionais, como o 5-fluoruracilo, o docetaxel, o metotrexato, a bleomicina, a cisplatina, a doxorubicina, a mercaptopurina e o melfalano, entre outros. Geralmente, alguns dias após o início da administração ou do ciclo de quimioterapia surge uma lesão inflamatória, com descamação generalizada, ulceração difusa e dor intensa associada, que em certos casos

só é capaz de ser tratada com recurso a fármacos opióides (Jinbu & Demitsu, 2014; Yuan & Woo, 2020).

Estas lesões podem apresentar diferentes níveis de severidade e a frequência com que se manifestam está relacionada com o tipo de fármaco utilizado, a dose administrada, a idade do doente, o seu estado nutricional e hematológico, e com o seu nível de higiene oral (Abdollahi et al., 2008; Bascones-Martínez et al., 2015).

As lesões ulcerativas tendem a repetir-se com os sucessivos ciclos de quimioterapia. Os mecanismos fisiopatológicos são complexos e incluem lesões diretas nas células epiteliais basais, pelo agente citotóxico, com consequente aumento de fatores pró-inflamatórios locais como o fator nuclear kappa B (NF- κ B) e o fator alfa de necrose tumoral (TNF- α). No tratamento destas lesões existem normas clínicas, baseadas na evidencia que sugerem a realização de cuidados bucais básicos (benzidamida e clorohexidina), crioterapia oral, palifermina (fator de crescimento de queratinócitos tipo 1) e terapia laser de baixa intensidade (Bilodeau & Lalla, 2019).

É importante salientar ainda que os fármacos imunossupressores utilizados nos tratamentos de quimioterapia podem induzir ulcerações orais e infeções oportunistas, cujos microrganismos envolvidos são principalmente bactérias Gram negativas e fungos. Por exemplo, os inibidores da rapamicina, como o everolímus ou o temsirolímus, podem provocar estomatite ulcerativa em cerca de 40 a 80% dos pacientes. Contrariamente, a mucosite secundária à quimioterapia convencional, apresenta-se como pequenas lesões ulcerativas, que respondem clinicamente à utilização de corticosteroides tópicos e sistémicos como a dexametasona (Bilodeau & Lalla, 2019; Khwaja & Tayaar, 2016).

O metotrexato é um fármaco antagonista do ácido fólico, utilizado no tratamento de neoplasias e no controlo de doenças autoimunes, tais como a artrite reumatóide ou lúpus. A sua utilização em doses elevadas nos tratamentos oncológicos, definidas como superiores a 1g/m^2 em adultos, resulta muitas vezes no surgimento de úlceras orais (Bilodeau & Lalla, 2019).

O micofenolato de mofetil é um fármaco imunossupressor, usado muitas vezes em associação com outros fármacos da mesma classe, como os inibidores da calcineurina e alguns corticosteroides. Foram já reportados alguns casos de ulceração oral em pacientes

transplantados, sob tratamento imunossupressor que se resolveram com a suspensão deste fármaco e pela sua substituição por azatioprina (Bilodeau & Lalla, 2019; Mahdavi & Hejri, 2016).

Tabela 3 – Principais fármacos indutores de úlceras orais.

Agonista β -adrenérgico	Isoprenalina, terbutalina
Antibióticos	Aztreonam, claritromicina, cloranfenicol, eritromicina, estreptomicina, metronidazol, penicilina, tetraciclina, vancomicina
Anticonvulsivantes	Lamotrigina, fenitoína
Antidepressivos	Fluoxetina, imiprimina, venlafaxina
Antidislipídicos	Atorvastatina, clofibrato
Anti-hipertensores	Captopril, enalapril, hidralazina, losartan, propranolol
Anti-inflamatórios	AINES (Ceterolac, diclofenac, ibuprofeno, piroxicam, naproxeno, indometacina, sulindac), Fenilbutazona, messalazina
Antimaláricos	Cloroquina, proguanilo
Antineoplásicos	Bleomicina, cisplatina, clorambucil, docetaxel, doxorubicina, gefitinib, hidroxiureia, imatinib, interleucina-2, mitomicina, 5-Fluoruracilo
Antipsicótico	Cloropromazina, olanzapina
Benzodiazepinas	Alprazolam, clonazepam
Imunossupressores	Azatiopina, ciclosporina, everolimus, interferon- α , metotrexato, micofenolato de mofetil, tacrolimus, temsirolimus, sirolimus.
Outros fármacos	Alendronato, alopurinol, aspirina, fluconazol, ganciclovir, levamisol, lítio, metimazol, nicorandilo, pancreatina, penicilamina, prometazina, quinidina, varfarina
Outras classes de fármacos em geral	Antirretrovirais, barbitúricos

Outros medicamentos, como o piroxicam, o naproxeno, o losartan e a associação trimetoprim-sulfametoxazol, também apresentam relação com a manifestação de úlceras orais. Dentro destes, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são os principais indutores desta RAM. Os mecanismos envolvidos incluem possivelmente a diminuição da produção de prostaglandinas mucoprotetoras devido à inibição da ciclo-oxigenase e o efeito vasoconstritor, que reduz o fluxo sanguíneo e resulta em hipoxia local. Por outro lado, os antibióticos relacionados com as sulfonamidas podem desencadear ulcerações orais associadas ao eritema multiforme (que será posteriormente abordado) (Bilodeau & Lalla, 2019).

Relativamente ao eritema fixo medicamentoso (EFM), este caracteriza-se pela presença de erupções que ocorrem no mesmo local da cavidade oral, sempre em associação com um determinado fármaco administrado por exemplo, metotrexato, alendronato, nicorandilo, indometacina e inibidores da dipeptidil-peptidase 4 (IDPP-4). Caracteristicamente no EFM observam-se ulcerações de maior dimensão, únicas ou múltiplas, em qualquer localização da mucosa oral. Estas ulcerações possuem uma superfície plana, de aspeto esbranquiçado, com uma margem clara ligeiramente elevada e de consistência mole, apresentando semelhanças com as úlceras traumáticas. A nível histopatológico, observa-se uma infiltração expressiva de células inflamatórias, embora o mecanismo molecular envolvido não esteja totalmente esclarecido, sendo provável que a sua etiologia seja de origem imunológica (Jinbu & Demitsu, 2014).

2.4 Reações liquenóides

O líquen plano (LP) é uma doença mucocutânea inflamatória de origem idiopática, caracterizada clinicamente por pápulas cutâneas e uma rede queratinizada reticulada ao nível da mucosa oral. O aspeto histológico típico é um infiltrado inflamatório linfoplasmocitário sob a membrana basal responsável pela formação de corpos apoptóticos (Bakhtiari et al., 2018; Cousty & Laurencin-Dalicioux, 2021; Khammissa et al., 2018).

As reações liquenóides orais (RLO) referem-se a lesões histologicamente e clinicamente semelhantes ao líquen plano oral, mas com uma causa identificável subjacente (Kamath et al., 2105; Nagarajappa et al., 2013).

Clinicamente, as lesões das RLO são indistinguíveis do LP. Ambas demonstram erosões eritematosas, ulceração com hiperqueratose e áreas focais estriadas. A análise histológica destas duas patologias revela características semelhantes, por vezes sobrepostas, não só a nível clínico, mas também histopatológico. Contudo, existem dois fatores que permitem a sua distinção: em primeiro lugar, as reações liquenoides estão associadas a fatores extrínsecos, como a administração de um medicamento, contato com metais, ingestão de alguns alimentos e ainda doenças sistêmicas em co-morbilidade. Em segundo lugar, as reações liquenoides resolvem-se geralmente quando se elimina o agente indutor (Femiano et al., 2008; Khammissa et al., 2018; Sarode et al., 2012).

As alterações no epitélio oral localizam-se mais frequentemente na mucosa oral (linha oclusal e região retromolar), nos bordos e superfície dorsal da língua, bem como no assoalho da cavidade oral. Ocorrem pápulas de líquen características, de forma poligonal e do tamanho da cabeça de um alfinete. As pápulas adquirem a forma de linhas ou estrias esbranquiçadas, ou um padrão semelhante a renda, e são conhecidas como estrias de Wickham. Existe ainda outra diferença entre o LP oral e as RLO: no LP oral as lesões são simétricas, enquanto nas RLO são assimétricas (Testic-Rajkovic & Radovanovic-Dinic, 2022).

Geralmente, antes que ocorra uma erupção medicamentosa liquenóide, há um desfasamento temporal imprevisível, que varia desde alguns dias até vários anos após o início da toma de um determinado medicamento. Uma vez desenvolvida, a doença pode persistir por muito tempo mesmo após a descontinuação do fármaco. A manifestação da RLO depende de diversos fatores como o tipo de fármaco, a dosagem e a exposição prévia (Khammissa et al., 2018).

O mecanismo da patogénese das RLO não está totalmente compreendido, no entanto, acredita-se que as células T, os queratinócitos, as células dendríticas e endoteliais que expressam marcadores de ativação e moléculas de adesão, estejam envolvidas na reação inflamatória, ocorrendo a libertação de TNF- α que desencadeia a apoptose dos

queratinócitos basais (Cousty & Laurencin-Dalícieux, 2021; Vučićević Boras et al., 2015).



Figuras 6 e 7 - Reação liquenoide induzida por interferão dominada por erosões à esquerda e reação liquenoide induzida por naproxeno dominada por hiperqueratose à direita. Adaptado de Cousty & Laurencin-Dalícieux, 2021.

A nível histológico, as células T CD8⁺ citotóxicas são mais numerosas que as células T auxiliares CD4⁺ e estudos de imunofluorescência direta mostram depósitos de fibrinogênio, fibrina e IgM na zona da membrana basal (Cousty & Laurencin-Dalícieux, 2021; Khammissa et al., 2018). Comparadas histologicamente com o líquen plano, as reações liquenóides distinguem-se pela pior limitação do infiltrado, que também é menos monomórfico, podendo incluir células polinucleares eosinófilas ou neutrófilas e plasmócitos. No entanto, é muito difícil distinguir o líquen plano da reação liquenóide (Tescic-Rajkovic & Radovanovic-Dinic, 2022).

O grupo tiol ativo, encontrado na estrutura química de fármacos como o piroxicam, a sulfassalazina e a glipizida, desempenha um papel importante na indução de RLO semelhantes ao LP oral idiopático. As duas classes de medicamentos historicamente associadas as RLO são os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e os agentes anti-hipertensores, incluindo os β - bloqueantes, os IECAs e os diuréticos, sobretudo a hidroclorotiazida (Bakhtiari et al., 2018; Yuan & Woo, 2020).

Existe evidência científica de que as sulfonilureias (tolbutamida e glipizida), utilizadas no controlo da diabetes, os antifúngicos (cetoconazol), os anticonvulsivantes (carbamazepina), os imunomoduladores (sais de ouro e penicilamina), a sulfassalazina, o alopurinol e lítio induzem RLO (Nagarajappa et al., 2103; Yuan & Woo, 2020).

Mais recentemente, fármacos biológicos imunomoduladores, como nivolumab e pembrolizumab, que são inibidores do recetor PD-1 (proteína de morte celular), foram associadas a RLO ou a alterações vermelhas e/ou brancas inespecíficas. Esta manifestação ocorre pela apoptose de células epiteliais e alterações da membrana basal (Yuan & Woo, 2020).

Tabela 4 – Principais fármacos indutores reações liquenóides.

Antibióticos	Dapsona, estreptomicina, etionamida, rifampicina, pirazinamida, mepacrina, metronidazol, ofloxacina, penicilina, rifampicina, sulfonamidas, tetraciclina
Anticonvulsivantes	Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína
Antidiabéticos	Cloropropamida, metformina, tolbutamida
Antidislipídicos	Clofibrato
Antifúngicos	Cetoconazol, griseoflavin
Anti-hipertensores	Guanoclor, IECAs, metildopa, propranolol
Anti-inflamatórios	AINEs, colchicina, sulfassalazina, talidomida
Antineoplásicos	Imatinib, inibidores do TNF- α (infliximab, adalimumab, etanercept, abatacept), letrozol
Metais pesados	Sais de arsénio, mercúrio e ouro
Vacinas	BCG, cólera e hepatite C
Outros fármacos	Alopurinol, amifenazol, carbimazol, lítio, lorazepam, penicilamina, quinidina, triprolidina
Outras classes de fármacos (em geral)	Inibidores das proteases, diuréticos tiazídicos

Alguns fármacos anti-dislipidêmicos, inibidores da enzima HMG-CoA (3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoenzimaA redutase), como as estatinas têm sido indicados como possível causa de RLO com envolvimento das mucosas, assim como outros medicamentos como o imatinib e o letrozol. Num estudo de Asarch, foram relatados dois casos de RLO em pacientes que foram tratados com inibidores do fator de necrose tumoral (TNF- α) infliximab e adalimumab, etanercept e abatacept. O infliximab e o certolizumab usados para tratar a doença de Crohn têm sido associados ao LP oral comprovado por biópsia. Estes resultados parecem paradoxais porque o LP oral é mediado pelo TNF- α . No entanto, foi sugerido que, quando o TNF- α é inibido, poderá existir regulação positiva do interferon- α , que por sua vez ativa células T e células dendríticas, causando uma resposta inflamatória. O novo anticorpo monoclonal anti-CD20 obinutuzumab foi também reportado como causa possível de reações liquenoides na pele e úlceras orais (Yuan & Woo, 2020).

Uma teoria sobre a patogênese das RLO é que pacientes suscetíveis apresentam polimorfismos das enzimas do citocromo P450, o que resulta num metabolismo pobre ou intermediário de alguns fármacos (Cousty & Laurencin-Dalicieux, 2021; Yuan & Woo, 2020).

Os corticosteroides tópicos constituem a primeira linha de terapia para a maioria dos casos sintomáticos de LP e RLO. Outras abordagens alternativas incluem a aplicação de retinóides tópicos, inibidores tópicos de calcineurina e terapia com laser de baixa intensidade. O follow-up a longo prazo do líquen plano oral é essencial devido à controversa associação com a sua possível transformação maligna, estimada em 1-3% dos casos (Testic-Rajkovic & Radovanovic-Dinic, 2022).

A prevalência de reações medicamentosas liquenoides orais parece aumentada, provavelmente, devido à percepção de que estas têm uma etiologia distinta do LP idiopático. O aumento desta ocorrência, pode ser resultado das inúmeras novas categorias de fármacos, para os quais o risco de reações liquenoides está aumentado. É importante, referir ainda que, as mulheres têm o triplo da probabilidade de desenvolver a doença comparativamente aos homens, e que a faixa etária predominante se situa acima dos 50 anos (Mortazavi et al., 2019; Sarode et al., 2012).

2.5 Reações Lupóides

As reações lupóides caracterizam-se por apresentarem uma área central eritematosa de carácter erosivo rodeada por uma orla esbranquiçada com um pontilhado vermelho e de aspeto estriado (Bakhtiari et al., 2018; Femiano et al., 2008).

Clinicamente, as lesões associadas a este tipo de reações podem ser semelhantes ao líquen plano, com áreas irregulares de eritema ou ulcerações delimitadas por estrias queratóticas. Estas reações podem afetar o palato, a mucosa jugal e os tecidos gengivais e alveolares e uma característica que as distingue do líquen plano reside no facto deste último raramente se manifestar no palato (Bakhtiari et al., 2018; Femiano et al., 2008; Scully, 2014)

As reações lupóides podem ser induzidas por uma grande variedade de fármacos. Os mais frequentemente associados são a procainamida e a hidralazina, em cerca de 20% de todos os casos descritos. Contudo, existem relatos na literatura de que a metildopa, a cloropromazina, a penicilamina, a isoniazida, a quinina e grupos farmacológicos como os anticonvulsivantes, as sulfonamidas e os beta-bloqueantes e alguns agentes biológicos como os inibidores do TNF- α também possam despoletar esta manifestação (Bakhtiari et al., 2018; Femiano et al., 2008; Jayakaran, 2014; Scully, 2014).

2.6 Eritema multiforme

O eritema multiforme (EM) consiste numa reação de hipersensibilidade com origem inflamatória que se traduz por lesões vesiculo bolhosas, cujos efeitos se manifestam na pele e mucosas (Bakhtiari et al., 2018; Khammissa et al., 2018).

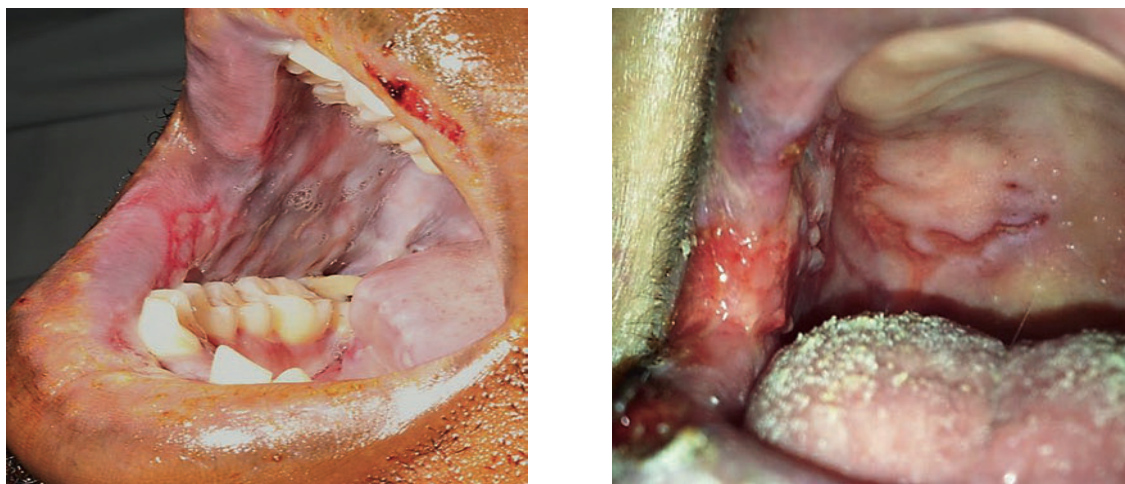
O EM está classificado, por ordem crescente de gravidade nas seguintes categorias: eritema multiforme menor, eritema multiforme maior, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (Asif et al., 2021).

A principal diferença entre a síndrome de Stevens-Johnson e o EM menor e maior, baseia-se na tipologia e localização das lesões e na presença de sintomas sistémicos. Esta síndrome apresenta uma dispersão difusa, geralmente envolve múltiplos locais da mucosa

com marcas de cicatrização e sinais sistêmicos semelhantes a uma gripe (Asif et al., 2021; Shah et al., 2014).

A necrólise epidérmica tóxica surge com a presença de manchas, sendo caracterizada pela separação da camada epidérmica em mais de 30% da superfície corporal, com a disseminação de máculas de cor púrpura ou lesões com relevo atípicas. Na ausência de manchas, máculas ou lesões alvo pode ocorrer também a separação da camada epidérmica em mais de 10% da superfície corporal (Shah et al., 2014).

O EM é uma condição mucocutânea bolhosa e ulcerativa de etiopatogenia incerta. Existe evidência que suporta um processo imunologicamente mediado, embora possa estar associado, na grande maioria das vezes, a processos infecciosos anteriores, como infecção por vírus Herpes simplex ou o *Mycoplasma pneumoniae*, ou como consequência da exposição a diversos fármacos (Femiano et al., 2008; Pires et al., 2017). Considera-se que a infecção pelo vírus do herpes está presente em mais de 90% dos casos. O EM associado a fármacos é raro, e é relatado como sendo inferior a 10%, afetando mais frequentemente adolescentes e adultos jovens, com maior predileção para o sexo masculino (Asif et al., 2021).



Figuras 8 e 9 - Eritema multiforme. Adaptado de Cousty & Laurencin-Dalícieux, 2021.

Em cerca de 70% dos casos de EM, além do comprometimento da mucosa oral existem outras localizações típicas, como por exemplo as mucosas genitais e as membranas conjuntivas (Khammissa et al., 2018). Quando se manifesta, esta patologia tem períodos de atividade cuja duração média pode ser de 10 a 20 dias, e as remissões podem durar desde alguns meses até vários anos (Khammissa et al., 2018). Nos indivíduos suscetíveis, o EM induzido farmacologicamente ocorre geralmente alguns dias após administração sistêmica de um determinado fármaco e desaparece com a sua descontinuação (Asif et al., 2021; Khammissa et al., 2018).

O EM pode manifestar-se como pápula, mácula, vesícula, erosão ou ulceração em qualquer localização da mucosa oral, tendencialmente na mucosa gengival com extenso envolvimento labial e predominância de lesões ulcerativas irregulares e dolorosas (Bakhtiari et al., 2018; Khammissa et al., 2018). Os sinais patognomônicos do EM são o aumento do volume dos lábios acompanhado da formação de crostas hemorrágicas (Bascones-Martínez et al., 2015; Scully, 2014). As máculas eritematosas primárias, rapidamente se transformam em bolhas, que quando rompem induzem erosões multifocais difusas e dolorosas ou úlceras superficiais circundadas por zonas eritematosas que interferem nos processos da fala, alimentação e deglutição (Khammissa et al., 2018; Scully, 2014). É provável que uma reação imune mediada por células T CD8⁺ citotóxicas, em resposta a um metabolito de alguns fármacos, dentro do epitélio oral desempenhe um papel fundamental no início do eritema multiforme induzido pelos mesmos. Nestes casos, verifica-se a apoptose dos queratinócitos e a necrose celular dos tecidos (Khammissa et al., 2018; Scully, 2014).

Estima-se que 18 a 25% das reações de EM causadas por fármacos, estejam associadas à toma de AINEs, anticonvulsivantes, e também sulfonamidas, sulfunilureias e barbitúricos (Khammissa et al., 2018).

Shah et al., relataram dois casos de eritema multiforme nos quais os pacientes estavam medicados com uma associação de diclofenac com azitromicina e de diclofenac com amoxicilina. Estas associações foram o fator precipitante, já que as ulcerações orais tiveram início súbito dentro de alguns dias após a ingestão destes fármacos e foram resolvidas com a interrupção da toma dos mesmos (Shah et al., 2014).

Dentro dos fármacos identificados como causadores do EM, é referido na literatura o alopurinol, a difenidramina, a amoxicilina, a ampicilina, a eritromicina, a vacina tríplice do tétano- difteria e tosse convulsa, a nitrofurantoína, as tetraciclina e o ácido valpróico (Lerch et al., 2018). Nas crianças existem diversos relatos de vacinas causadoras de EM, como por exemplo a vacina da rubéola e do sarampo (Khammissa et al., 2018; Lerch et al., 2018).

Tabela 5 – Principais fármacos indutores de eritema multiforme.

Analgésicos	Acido acetilsalicílico, codeína
Antiarrítmicos	Digitálicos, verapamilo
Antibióticos	Amoxicilina, ampicilina, eritromicina, clindamicina, estreptomicina, etambutol, nitrofurantoína, penicilina, rifampicina, tetraciclina, vancomicina
Anticolinérgicos	Atropina
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, fenitoína, hidantina
Anticorpos monoclonais	Adalimumab, infliximab, nivolumab
Antidislipídicos	Pravastatina, sinvastatina
Antifúngicos	Clotrimazol, fluconazol, griseoflavin
Anti-hipertensores	Amlodipina, diltiazem, indapamida, minoxidil, nifedipina
Anti-inflamatórios	AINEs (diclofenac, piroxicam, tenoxicam fenilbutazona)
Antineoplásicos	Bussulfano, imiquimod, 5-Fluoruracilo,
Diuréticos	Furosemida, hidroclorotiazida
Hormonas sexuais	Mesterolona, progesterona
Vacinas	Rubéola, sarampo e papeira
Outros fármacos	Alopurinol, etanercept, omeprazol, retinol, teofilina, zidovudina

Alguns fármacos biológicos mais recentes também foram descritos como potenciais causadoras de EM. Contudo, como são poucos os casos reportados, a relevância desta associação permanece incerta. Por exemplo, no tratamento da psoríase, diferentes inibidores dos TNF- α como o adalimumab, o infliximab e o etanercept foram referidos

como possíveis causadores de EM (Lerch et al., 2018). Também se observaram diversos casos de EM, em pacientes com carcinoma pulmonar tratados com nivolumab, e num paciente com melanoma tratado com nivolumab e vemurafenib. Estes factos são sugestivos de que os imunomoduladores possam desencadear EM através da via de ativação das células T (Lerch et al., 2018).

Em diversos estudos efetuados, a sinvastatina e a pravastatina demonstraram causar EM foto-induzido nas mucosas sujeitas à exposição solar repetida. (Lerch et al., 2018). Fármacos de aplicação tópica, como por exemplo o imiquimod, um agonista dos recetores tipo toll-like são também conhecidos por induzir reações do tipo EM, por ativação do sistema imunitário. O desinfetante hidróclorato de poli-hexametileno guanidina também foi indicado com causador de EM, pela exposição ambiental e ocupacional por alguns médicos e profissionais de saúde (Lerch et al., 2018).

A hipersensibilidade às hormonas sexuais endógenas e exógenas também se pode manifestar como EM. Embora esta manifestação tenha uma predileção pelo sexo masculino, a dermatite autoimune recorrente por progesterona pode manifestar-se como EM, tipicamente durante o pico desta hormona no ciclo menstrual (Lerch et al., 2018).

2.7 Pênfigo e reações Penfigóides

O pênfigo vulgar é uma doença autoimune rara, caracterizada pela presença de lesões ulcerativas e bolhosas na pele e nas mucosas, acompanhada de acantólise, termo histopatológico que descreve a separação dos queratinócitos uns dos outros (Bakhtiari et al., 2018; Ferreira et al., 2016; Ghaedi et al., 2021; Schmidt et al., 2019). O termo pênfigo geralmente engloba cinco subtipos: o vulgar, o paraneoplásico, o eritematoso, o foliáceo e o pênfigo por IgA (Ferreira et al., 2016; Ghaedi et al., 2021).

O pênfigo vulgar e o foliáceo constituem cerca de 90 a 95% dos subtipos diagnosticados, e a sua proporção varia bastante de país para país. Estes dois subtipos manifestam-se sobretudo na faixa etária entre os 45 e os 65 anos (Schmidt et al., 2019).

Nesta patologia há formação de autoanticorpos, principalmente da isoforma IgG que reconhece proteínas estruturais dos desmossomas presentes na epiderme, a desmogleínas

(Dsg1 e Dsg3). Os desmossomas são estruturas de adesão celular que permitem a adesão dos queratinócitos e são essenciais para a integridade de vários tecidos, incluindo a pele (Pile et al., 2021; Schmidt et al., 2019).

Para que o prognóstico e o tratamento sejam o mais corretos possível é importante distinguir o pênfigo das reações penfigóides. Estas reações geralmente ocorrem numa faixa etária mais jovem comparativamente ao pênfigo, e constituem um grupo heterogéneo, no qual ocorre a formação de autoanticorpos contra proteínas estruturais da junção dermo-epidérmica. Ocorre uma destruição tecidular baseada principalmente na inflamação da pele mediada pelo recetor Fc (recetor de anticorpos localizados na membrana de algumas células autoimunes, como por exemplo os linfócitos B, macrófagos, mastócitos entre outras) que conduz à formação de bolhas subepidérmicas (Pile et al., 2021; Schmidt et al., 2019).



Figura 10 – Pênfigo vulgar com ulcerações múltiplas. Adaptado de Cousty & Laurencin-Dalicioux, 2021.

Além da observação clínica, deve ser feita uma biópsia e uma análise sérica para confirmação das lesões. Estas patologias partilham algumas características comuns, como as vesículas bolhosas e erosivas, contudo o pênfigo apresenta sinal de Nikolsky positivo (fricção da pele lesada induz a disrupção intra epidérmica) e as reações penfigóides não (Pile et al., 2021; Schmidt et al., 2019).

Existem diversos fatores que podem despoletar o pênfigo, como por exemplo alterações genéticas ou doenças concomitantes, mas os fármacos continuam a ser o fator principal. As moléculas farmacológicas indutoras de pênfigo podem ser divididas em três grupos

distintos de acordo com a sua composição química: os tióis, os fenóis e os não tiol/não fenol (Bakhtiari et al.,2018; Pile et al.,2021).

Os fármacos tipo tiol contém o grupo -SH (enxofre-hidrogénio) na sua estrutura química e são conhecidos por serem a causa mais comum de pênfigo. Dentro deste grupo destacam-se a penicilamina, o captopril e a tiopronina. Segundo a literatura estes fármacos promovem a acantólise estimulando enzimas ativadoras do plasminogénio que promovem a desagregação dos queratinócitos e os estimulam a libertar citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e a interleucina-1 (Pile et al., 2021).

Dentro dos compostos fenólicos, os que mais despoletam esta manifestação são a aspirina, a heroína, a rifampicina e a levodopa (Bakhtiari et al., 2018; Pile et al., 2021).

|Os fármacos não fenol e não tiol, de acordo com a literatura, podem causar acantólise por vias alternativas como a ativação de autoanticorpos ou por alteração da estrutura do antígeno alvo nos queratinócitos. Alguns dos exemplos são os AINEs e os bloqueadores dos canais de cálcio (Pile et al., 2021; Schmidt et al., 2019).

Tabela 6 -Principais fármacos indutores de Pênfigo.

Antibióticos	Ampicilina, benzilpenicilina, cefadroxil, cefalexina, penicilina G procaína, rifampicina
Anticonvulsivantes	Fenobarbital
Anti-hipertensores	Captopril, nifedipina
Anti-inflamatórios	AINEs (diclofenac, fenilbutazona, oxifembutazona, piroxicam)
Antineoplásicos	Interleucina 2
Antirreumáticos	Penicilamina
Fármacos usados na hiperuricémia	Probenecid
Fármacos usados na esclerose múltipla	Interferão β
Metais pesados	Sais de arsénio e couro

Tabela 7 – Principais fármacos indutores de Reações Penfigóides.

Analgésicos	Ácido acetilsalicílico, fenacetina
Antibióticos	Amoxicilina, cefalosporinas, isoniazida, penicilina v, rifampicina, quinolonas, sulfonamidas
Anti-hipertensores	Clonidina, IECAs, β -bloqueantes (nadolol, proctolol)
Anti-inflamatórios	AINEs (ácido mefenâmico, azapropazona, ibuprofeno, diclofenac, piroxicam), sulfassalazina
Antirreumáticos	Penicilamina
Diuréticos	Furosemida

De acordo com a evidência clínica, o tratamento do pênfigo deve ser feito numa fase inicial com a descontinuação do fármaco que o induziu e com prednisolona oral, no caso de manifestações ligeiras. Em caso de doença moderada a grave deve ser administrado rituximab em associação com prednisolona, ou em alternativa prednisolona com azatioprina ou com micofenolato de mofetil por via oral (Schmidt et al., 2019).

2.8 Língua negra pilosa

A língua negra pilosa (LNP) é uma patologia benigna caracterizada por uma descoloração de aparência pilosa no dorso da língua (Abdollahi et al., 2008; Bakhtiari et al., 2018; Bascones-Martínez et al., 2015).

Geralmente o dorso da língua apresenta uma coloração negra ou negra-acastanhada, mas pode manifestar-se com coloração diferente de cor esbranquiçada, amarelada ou verde, ou mesmo pela junção de todas estas variantes (Bascones-Martínez et al., 2015; Schlager et al., 2017).

A prevalência exata de LNP é desconhecida, uma vez que a sua ocorrência varia bastante dentro da população e depende de uma multiplicidade de fatores. Sabe-se, contudo, que esta patologia é mais comum nos homens, nos idosos, nos fumadores, nos consumidores de álcool, nos pacientes edêntulos e nos pacientes com patologias como HIV, cancro, esclerose lateral amiotrófica e nevralgia do trigémio (Schlager et al., 2017).

Nesta manifestação clínica, observa-se um alongamento e hipertrofia das papilas filiformes da língua, levando ao seu aumento dimensional. As papilas tornam-se de cor castanha ou preta devido à proliferação de microrganismos cromogênicos produtores de porfirinas ou leveduras. O diagnóstico é feito através dos sinais clínicos. A principal queixa dos pacientes é de natureza estética e, embora seja geralmente uma manifestação assintomática, podem ocorrer náuseas, disgeusia e sensação de queimadura. Consideram-se sinais típicos da doença o engasgamento, a linfadenopatia cervical e a halitose (Schlager et al., 2017).



Figura 11 – Língua negra pilosa. Adaptado de Regezi et al., 2016.

A cronicidade na secura das mucosas e na boca, bem como alguns tratamentos como por exemplo a radioterapia propiciam o desenvolvimento desta patologia. Estão descritos na literatura diversos medicamentos associados a um maior risco de desenvolver esta patologia, nomeadamente antibióticos como a penicilina, a eritromicina, a doxiciclina, a linezolida e a neomicina. Os fármacos antipsicóticos e xerostomizantes como alguns quimiotrópicos, por exemplo o erlotinib também estão descritos como potenciais causadores de LNP (Bascones-Martínez et al., 2015; Schlager et al., 2017).

A nível terapêutico, a primeira linha de tratamentos consiste em evitar medicação associada a esta manifestação, descontinuar hábitos nefastos, melhorar a higiene oral da língua com escovagem das papilas hiperqueratóticas, promovendo a sua descamação natural. A segunda linha de tratamentos consiste na utilização oral de retinoides, antifúngicos, antibióticos, ácido tricloroacético, ureia a 40%, triamcinolona, vitaminas do complexo B, violeta de genciana, ácido salicílico e timol. Em casos extremos pode recorrer-se à excisão cirúrgica das lesões (Schlager et al., 2017).

2.9 Lesões pigmentadas

Define-se pigmentação como o processo de deposição tecidular de pigmentos. As lesões pigmentadas da cavidade oral podem ocorrer devido ao aumento da produção de melanina, aumento do número de melanócitos ou por deposição de materiais exógenos introduzidos acidentalmente (Sreeja et al., 2015).

A pigmentação oral pode ser fisiológica ou patológica. A pigmentação patológica pode ainda ser classificada em exógena e endógena. A pigmentação exógena pode ser induzida por fármacos, tabagismo, alimentos ou bebidas pigmentadas, tatuagem de amálgama ou induzida por metais pesados (Abdollahi et al., 2008; Sreeja et al., 2015).

As pigmentações melanocíticas adquiridas são induzidas por fármacos em cerca de 10 a 20% dos casos e podem ser caracterizadas como localizadas, difusas ou multifocais. Estas manifestações observam-se frequentemente no palato, apresentando um aspeto plano com ausência de nodularidade. Na maioria dos casos, a pigmentação acaba por desaparecer alguns meses após a cessação do fármaco. Uma das exceções é a pigmentação induzida por fármacos hormonais, cujos próprios fármacos e os seus metabolitos podem induzir a melanogénese (Bakhtiari et al., 2018; Bascones-Martínez et al., 2015; Femiano et al., 2008).

A descoloração temporária (geralmente num tom amarelo acastanhado) aparece no dorso da língua e na mucosa oral através do consumo de alguns alimentos e bebidas, como o chá e o café, ou hábitos específicos como o tabagismo, o consumo de drogas como a cocaína e de alguns medicamentos como os sais de ferro, bismuto, clorexidina, alguns antibióticos como as tetraciclina e psicotrópicos com carácter xerostomizante (Bakhtiari et al., 2018; Femiano et al., 2008). Os fármacos mais relevantes que estão associados ao fenómeno de melanose são os antimaláricos (cloroquina, hidroxicloroquina, mepacrina e quinacrina), os contraceptivos orais, a clorpromazina e os citotóxicos (imatinib, bleomicina, ciclofosfamida, clofazimina, doxorubicina e bussulfano). Existem estudos na literatura de pacientes portadores de HIV tratados com azidotimidina, clofazimina, zidovudina ou cetaconazol que reportaram pigmentação induzida por melanina. Alguns metais pesados como a prata, o mercúrio, o bismuto e o ouro podem induzir a pigmentação gengival (Bakhtiari et al., 2018; Cousty & Laurencin-Dalichieux, 2021).

Em cerca de 66% dos casos, os antimaláricos levam a uma pigmentação que se pode apresentar castanha-acinzentada ou preto-amarelada no palato. Já a clofazimina pode levar a uma coloração vermelha na mucosa. Estes fármacos juntamente com as tetraciclinas possuem metabolitos resultantes da sua degradação que têm a capacidade de fazer quelação com o ferro e com a melanina. Existem ainda diversos relatos de pigmentação azul, azul acinzentada ou mesmo castanhada na mucosa gengival associada à minociclina, cujo mecanismo se deve à interação deste fármaco com os tecidos ósseos durante a sua formação. Deve realçar-se o facto de que muitas destas pigmentações podem refletir a pigmentação óssea subjacente aos tecidos ósseos e às raízes dentária e não à mucosa propriamente dita (Bakhtiari et al., 2018; Yuan & Woo, 2020).



Figura 12 – Pigmentação do palato por minociclina. Adaptado de Regezi et al., 2016.

Alguns fármacos afetam locais específicos, por exemplo, a zidovudina afeta a língua, os contraceptivos orais afetam a maxila e a mandíbula e os quimioterápicos como a ciclofosfamida, a doxorubicina e o docetaxel vão induzir a pigmentação da língua e da mucosa jugal (Bakhtiari et al., 2018).

3. Alterações dos tecidos duros

3.1 Descoloração dentária

Existem inúmeros fármacos que podem causar alterações na cor natural dos dentes, e este fenómeno pode ser de origem intrínseca ou extrínseca. As manchas de origem extrínseca localizam-se na superfície externa do dente, são geralmente temporárias e podem ser removidas de diversas formas, nomeadamente por profilaxia dentária. Um exemplo são as manchas castanhas provenientes da utilização contínua de clorohexidina (Bascones-Martínez et al., 2015).

As manchas intrínsecas estão localizadas no interior da estrutura dentária e muitas vezes só podem ser tratadas com a realização de um branqueamento interno com peróxido de carbamida. Estas manchas, são provocadas pela administração de fármacos durante o período de calcificação das peças dentárias. Algumas das moléculas farmacológicas envolvidas são as tetraciclina e o flúor (Bakhtiari et al., 2018; Bascones-Martínez et al., 2015).

As tetraciclina têm afinidade para o cálcio, possuindo a capacidade de o quelar e formar complexos de tetraciclina-ortofosfato de cálcio nos cristais de hidroxiapatite que é incorporado na estrutura dentária durante o período de mineralização no desenvolvimento dentário. Os dentes afetados apresentam faixas amareladas ou castanho-acinzentadas. Dentro do referido grupo, a minociclina confere uma cor azul acinzentada ou verde acinzentada aos dentes. Já a ciprofloxacina (quinolona) confere uma cor esverdeada à peça dentaria. O flúor interfere na função ameloblástica, afetando a formação da matriz do esmalte e a sua calcificação, sobretudo na dentição permanente. As lesões são geralmente bilaterais e simétricas, na forma de faixas horizontais e a descoloração é branca-acastanhada (Bascones-Martínez et al., 2015; Kumar et al., 2012). Doenças sistémicas como a porfíria, a icterícia e a eritroblastose fetal também podem contribuir para a descoloração intrínseca dos dentes (Kumar et al., 2012).

Além da clorohexidina, também os sais de ferro, podem causar descoloração extrínseca na superfície dentária, sendo esta propiciada por fatores como a má higiene oral, consumo excessivo de chá e tabaco. A administração endovenosa de linezolid causa uma

descoloração castanha, que é tratável por profilaxia dentária e polimento após suspensão do tratamento. A mesma situação também pode ocorrer com o consumo de xaropes de amoxicilina, doxiciclina e metronidazol (Kumar et al., 2012).

Tabela 8 – Fármacos indutores de despigmentação dentária e respetiva coloração associada.

Fármaco	Coloração
Clorohexidina	Amarelada-cinza-acastanhada
Clorotetraciclina	Cinza-acastanhada
Ciprofloxacina	Verde
Amoxicilina- Ácido Clavulânico	Amarela ou cinza-acastanhada
Doxiciclina	Amarelada
Sais de Ferro	Preta
Flúor	Branco-acastanhada
Isoproterenol	Branco-calcário
Minociclina	Acinzentada-preta
Tetraciclina	Amarelo-esverdeado
Permanganato de Potássio	Arroxeadada e preta
Nitrato de prata	Cinzenta

Outros fármacos que podem estar relacionados com a descoloração dentária são os seguintes: o enalapril, o etidronato, o fosinopril, a pentamidina, o perindopril, a propaferona, o quinapril, o ramipril, a terbinafina, o trandolapril e a zoplicona (Bakhtiari et al., 2018).

3.2 Cárie dentária

Os maus hábitos alimentares como a ingestão excessiva de açúcares e hidratos de carbono, a má higiene oral e a boca seca são fatores de risco para a cárie dentária. A maioria dos xaropes contém sacarose, contudo, são amplamente utilizados em idade pediátrica, levando a uma diminuição do pH oral que propicia o desenvolvimento de

lesões de cárie. Antifúngicos, como por exemplo a nistatina, e antibióticos que tenham na sua composição sacarose acima de 60% contribuem para o aumento do risco de desenvolver cáries dentárias. (Bakhtiari et al., 2018).

Além disto, está descrito na literatura que alguns agentes antiepiléticos, substâncias psicotrópicas como a heroína, a cocaína, as metanfetaminas e a canábis também podem induzir lesões de cárie dentaria (Bakhtiari et al., 2018).

3.3 Osteíte alveolar

A osteíte alveolar, comumente referida como osteíte seca, é a complicação mais comum que ocorre após a extração de uma peça dentária, esta pode ser definida como a inflamação do alvéolo, é extremamente dolorosa e geralmente ocorre 1 a 3 dias após a exodontia (Abdollahi et al., 2008; Cousty & Laurencin- Dalecieux, 2021).

A toma de contraceptivos orais está associada a um aumento significativo na ocorrência desta reação adversa sobretudo após a remoção dos terceiros molares inferiores impactados. A probabilidade de ocorrer osteíte alveolar está diretamente relacionada diretamente com a dose de estrogénio presente no fármaco contraceptivo. Os estrogénios, entre outros fármacos ativam o sistema fibrinolítico de forma indireta e induzem um aumento dos fatores II, VII, VIII, X e plasminogénio, contribuindo para a destruição prematura do coágulo e expondo um alvéolo vazio, com as paredes ósseas expostas e com separação dos bordos gengivais (Abdollahi et al., 2008; Bakhtiari et al., 2018; Cousty & Laurencin- Dalecieux, 2021).

A alveolite seca pode ser minimizada com a realização das extrações entre os dias 23 a 28 do ciclo menstrual. Nesta patologia, embora a supuração não seja muitas vezes evidente, é relevante a sintomatologia dolorosa intensa que persiste por diversos dias (10 a 15) e aumenta com os movimentos de mastigação e de sucção (Abdollahi et al., 2008; Cousty & Laurencin-Dalecieux, 2021).

Os doentes normalmente apresentam-se com um ligeiro mau estar inicial, seguido de uma leve melhoria, com posterior agravamento súbito, com a manifestação de uma dor profunda que é difícil de controlar mesmo recorrendo a analgésicos mais fortes. A

cicatrização do alvéolo ocorre ao fim de cerca de 15 dias, com ou sem a utilização de medicamentos. A tendência global é a realização de tratamento sintomático analgésico, acompanhado de anti-inflamatório e antibióticos. Alguns autores aconselham a colocação de pastas antissépticas intra-alveolares (Abdollahi et al., 2008).

A utilização de vasoconstritores nos anestésicos locais, a presença de trauma, de radioterapia e de alguns microrganismos também pode contribuir para aumentar o risco de desenvolver alveolite seca (Bakhtiari et al., 2018).

3.4 Osteonecrose

A osteonecrose dos maxilares induzida por fármacos, é definida como uma área de osso exposto da mandíbula ou da maxila que não cicatriza num período de 6 a 8 semanas em pacientes sob tratamento atual ou anterior com fármacos anti-reabsortivos ou anti-angiogénicos, sem história de radioterapia ou doença metastática evidente nos maxilares. A progressão desta patologia pode levar a perdas dentárias e necrose de secções inteiras dos maxilares, que podem culminar na fratura da mandíbula (Bakhtiari et al., 2018; Bascones-Martínez et al., 2015; Cousty & Laurencin-Dalecieux, 2021; Poxleitner et al., 2017; Vilela-Carvalho et al., 2018).

A American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) sugeriu o termo “Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw” (*MRONJ*), utilizado para descrever esta patologia. A osteonecrose é um efeito secundário bem conhecido da terapia com bisfosfonatos (BPs), descrito pela primeira vez em 2003, como efeito adverso da utilização do ácido zolendróico (Bakhtiari et al., 2018; Vilela-Carvalho et al., 2018). Mais recentemente, a MRONJ foi observada como efeito indesejável de outros fármacos, além dos bisfosfonatos, como o denosumab (anticorpo monoclonal com inibição da atividade osteoclástica) e outros fármacos anti-angiogénicos utilizados no tratamento de diversos tipos de cancro (Cousty & Laurencin-Dalecieux, 2021; Eguia et al., 2020; Fassio et al., 2017).

A MRONJ pode permanecer assintomática por muito tempo, desde semanas até alguns anos. Foram definidos 4 estádios de doença, de 0 a 3 por ordem crescente de gravidade. O estadio 0 inclui doentes que foram tratados com fármacos anti-reabsortivos que

apresentam queixas de dor e que apresentam confirmação radiográfica de osteosclerose. No estadio 1, a doença é caracterizada pela presença de osso exposto em doentes assintomáticos sem evidência de inflamação ou infecção adjacente aos tecidos. No estadio 2 a doença caracteriza-se pela exposição óssea na cavidade oral, com dor associada e edema dos tecidos moles ou infecção secundária. O último estadio (3) inclui exposição óssea na cavidade oral, com dor associada e edema dos tecidos moles ou infecção, bem como fratura patológica extra oral, fístula ou comunicação oro-antral ou evidência radiográfica de osteólise que se estende ao bordo inferior da mandíbula ou ao pavimento do seio maxilar (Cousty & Laurencin-Dalecieux, 2021; Fassio et al., 2017).

A etiologia da MRONJ não está totalmente esclarecida, contudo os mecanismos de ação dos fármacos podem explicar parte do desenvolvimento desta patologia (Vilela-Carvalho et al., 2018). Os fatores associados à medicação são a indicação terapêutica (osteoporose/osteopénia ou patologia maligna), tipo de medicação (bisfosfonatos ou não-bisfosfonatos) e duração de tratamento. Estes fatores podem ser locais como por exemplo a realização de um procedimento cirúrgico (extração dentária, que ocorre em cerca de 50% dos casos), ou sistémicos, por exemplo, fatores hereditários, o género e idade, já que mais de 70% dos pacientes com MRONJ são mulheres com idade média de 66,5 anos (Cousty & Laurencin-Dalecieux, 2021).

Os BPs são análogos não metabolizados do pirofosfato com acumulação seletiva nos tecidos ósseos e previnem ou reduzem as complicações ósseas. Estes fármacos reduzem a taxa de turn-over óssea por inibição da atividade osteoclástica. Possuem atividade terapêutica em doenças como a osteoporose, a doença metastática óssea, hipercalcémia devido a malignidade e lesões ósseas como mieloma múltiplo, osteopénia, osteogénese imperfeita e doença de Paget (Bakhtiari et al., 2018; Vilela-Carvalho et al., 2018).

Os osteoclastos da mandíbula e os seus precursores absorvem uma grande quantidade de BPs comparados com outros ossos do corpo e a inibição dos osteoclastos é dose dependente. Assim, a remodelação óssea está mais reduzida na mandíbula comparativamente aos outros ossos. Outro efeito dos BPs é promover a senescência prematura dos queratinócitos da mucosa oral, dificultando a cicatrização de feridas. Além disto, estes fármacos também possuem atividade anti-angiogénica, associada à redução de células endoteliais circulantes e diminuição dos níveis séricos de fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) (Vilela-Carvalho et al., 2018).

A MRONJ é mais comum em pacientes com tumores tratados com BPs administrados por via endovenosa (IV), comparativamente com os pacientes que fazem toma oral (0,1-0,4% na toma oral versus 0,8-12% IV) (Bakhtiari et al., 2018). Tumores como o mieloma múltiplo ou o carcinoma da mama tendem a envolver o esqueleto. O tratamento com bisfosfonatos reduz significativamente a disseminação metastática e local dessas lesões esqueléticas, bem como a morbidade e mortalidade associadas (Bakhtiari et al., 2018; Bascones-Martínez et al., 2015; Vilela-Carvalho et al., 2018).

Os fármacos anti-angiogénicos podem ser classificadas em duas categorias: anticorpos monoclonais que se ligam ao VEGF e neutralizam a sua atividade biológica e inibidores das tirosina-cinases (TKI), que bloqueiam o recetor de VEGF e sua via de sinalização (Eguia et al., 2020; Vilela-Carvalho et al., 2018).



Figura 13 – Observação Clínica de MRONJ: úlcera gengival e exposição óssea numa paciente de 81 anos. Adaptado de Regezi et al., 2021.

O denosumab é um anticorpo monoclonal humano que bloqueia o RANKL (recetor ativado do fator nuclear Kappa-B), uma proteína membranar que pertence à família dos fatores de necrose tumoral (TNF) que tem um papel chave na regulação da reabsorção. O RANKL é secretado por osteoblastos ativos em resposta a citocinas circulantes (interleucinas) e hormonas (glucocorticóides) e desencadeia uma cascata de sinalização intracelular que resulta na maturação e proliferação dos osteoclastos. Ao contrário dos BPs, que apresentam tendência a acumular-se e persistir por vários anos depois de descontinuada a terapêutica, o denosumab permanece no organismo apenas por um período limitado, devido à falta de afinidade com a hidroxiapatite. A desativação

irreversível dos osteoclastos que o denosumab promove persiste somente até à morte celular dos osteoclastos, e estes são produzidos diariamente, pelo que se espera que os seus efeitos se dissipem após 6 meses (Eguia et al., 2020; Vilela-Carvalho et al., 2018).

Os fármacos bevacizumab e sunitinib, que apresentam atividade contra o fator endotelial de crescimento (VEGF), usados quer em monoterapia quer em associação com os bisfosfonatos, podem levar ao desenvolvimento de osteonecrose nalguns pacientes, verificando-se uma incidência mais elevada de osteonecrose (cerca de 10%) em pacientes que estão a fazer ambos. O anticorpo monoclonal contra o recetor de VEGF, aflibercept causa osteonecrose quando é usado isoladamente, sem bisfosfonatos ou outros fármacos e sem radiação. Alguns dos inibidores das tirosinas-cinases como o sorafenib, o regorafenib, o axinitinib, o imatinib, o nilotinib, e o pazopanib e inibidores da rapamicina como o everolimus, o sírolimus e o temsirolimus também estão descritos na literatura como potenciais causadores de osteonecrose da mandíbula (Yuan & Woo, 2020).

O tratamento da osteonecrose é geralmente difícil. Por esta razão deve dar-se especial relevância à abordagem preventiva, informando os doentes sobre a importância da higiene oral, visitas regulares ao dentista, e a necessidade de reportar qualquer dor, edema local ou osso exposto (Cousty & Laurencin-Dalecieux, 2021; Poxleitner et al., 2017; Vilela-Carvalho et al., 2018). É importante realizar um bom planeamento para doentes que venham a receber terapia anti-reabsortiva ou anti-angiogénica. Este planeamento inclui uma consulta com um médico dentista para realizar um exame clínico da cavidade oral, bem como uma avaliação radiográfica. É importante identificar infeções ativas e potenciais (como por exemplo doença periodontal, patologia periapical, fragmentos radiculares e cáries) para prevenir futuros procedimentos invasivos e as suas complicações. A estabilidade da prótese também deve ser avaliada, por forma a evitar traumas repetidos na mucosa que possam induzir exposição óssea (Cousty & Laurencin-Dalecieux, 2021; Poxleitner et al., 2017; Vilela-Carvalho et al., 2018).

Quando a abordagem preventiva é insuficiente, é necessário recorrer a procedimentos mais invasivos. Têm sido descritos na literatura diversos relatos de manipulação cirúrgica das lesões. As técnicas cirúrgicas podem ser divididas em intervenções locais ou radicais, dependendo da extensão de osso a ser manipulado. As intervenções locais referem-se ao osso alveolar e podem ser executadas em ambulatório e são utilizadas nos estádios 2 e 3, enquanto as intervenções radicais são executadas em pacientes com amplos segmentos de

osso necrótico que atinjam estruturas ósseas além dos alvéolos (Vilela-Carvalho et al., 2018). As intervenções cirúrgicas devem ser executadas sob terapia antimicrobiana sistêmica associada a antimicrobianos locais, que devem ser administrados até à completa epitelização da região intervencionada (Poxleitner et al., 2017; Vilela-Carvalho et al., 2018).

4. Alterações não específicas

4.1 Halitose

A halitose é uma condição de saúde oral, na qual o indivíduo emite constantemente um odor desagradável exalado pela boca (Mortazavi et al., 2020; Torsten et al., 2017). Esta patologia tem uma etiologia multifatorial incluindo a má higiene oral, a diminuição do fluxo salivar, ingestão de determinados alimentos e bebidas alcoólicas, o tabagismo, patologias sistêmicas e pelo uso de determinados fármacos (Abdollahi et al., 2008; Bakhtiari et al., 2018; Bascones-Martínez et al., 2015; Jayakaran, 2014; Mortazavi et al., 2020; Torsten et al., 2017).

As reações adversas a medicamentos na região oro-facial podem causar xerostomia, o que constitui uma causa indireta de mau odor oral (Abdollahi et al., 2008; Bakhtiari et al., 2018; Bascones-Martínez et al., 2015; Jayakaran et al., 2014; Sivaramakrishnan & Sridharan, 2016; Torsten et al., 2017). Os grupos farmacológicos mais relacionados com o desenvolvimento de halitose indireta são os anti-histamínicos, os antidepressivos, os diuréticos, os anti-parkinsonianos, os anticonvulsivantes, os psicofármacos (benzodiazepinas, fenotiazina, os inibidores da MAO, tranquilizantes e sedativos), os fármacos redutores do apetite e anti-heméticos (Zalewska et al., 2012). Algumas vitaminas como as do grupo B, óleos e sais de arsénio são excretados no suor, urina e exalados na respiração contribuindo também, para esta disfunção (Bakhtiari et al., 2018; Zalewska et al., 2012).

Existem ainda outros fármacos que são considerados causa direta de halitose como o dinitrato de isossorbida, alguns citotóxicos, o dimetilsulfóxido, o dissulfiram, o

paraldeído, o lítio, a penicilina, as tetraciclina, a griseoflavin, o hidrato de cloral e os derivados do iodo e do bismuto (Bakhtiari et al., 2018).

Compostos como o dimetilsulfóxido, a cisteamina e são metabolizados em dimetilsulfeto (CH_3SCH_3), um composto de mau odor que é estável no sangue e que é transportado para o ar alveolar sendo expelido durante a respiração. O dissulfiram é reduzido a dissulfeto de carbono (CS_2), também um composto volátil estável no sangue. O óxido nítrico reage com os compostos organossulfurados voláteis fétidos contribuindo para os níveis de óxido nítrico medidos na expiração. A degradação da penicilamina eleva o pH favorecendo o crescimento de bactérias Gram negativas na cavidade oral produzindo halitose (Torsen et al., 2017).

4.2 Diátese hemorrágica

As hemorragias intraorais constituem outro distúrbio que pode ser induzido pela ingestão de determinados medicamentos. Estas hemorragias estão associadas a vários fatores como a trombocitopenia, a integridade vascular defeituosa e alterações da coagulação (Bascones-Martínez et al., 2015; Femiano et al., 2008).

A trombocitopenia induzida por fármacos pode ocorrer quer por toxicidade medular, devido a medicamentos citotóxicos ou diuréticos tiazídicos, quer pela destruição periférica das plaquetas através de mecanismos imunitários, como é o caso associado ao consumo dos seguintes fármacos: quinina, quinidina e metildopa (Bascones-Martínez et al., 2015). Um dos sinais desta manifestação é a presença de petéquias que surgem após o mínimo trauma no bordo lateral da língua, lábios, mucosa jugal e na junção do palato duro com o palato mole (Bascones-Martínez et al., 2015; Chaveli-López, 2014).

Certos fármacos podem também causar hemorragia gengival direta ou indiretamente. Os tecidos gengivais podem sangrar espontaneamente após a escovagem, ou mastigação em pacientes que estejam a fazer tratamento com fármacos anticoagulantes como heparina, acenocumarol ou varfarina. Os fármacos anticoagulantes que são antagonistas da vitamina K, interferem na produção de fatores de coagulação dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X) e podem também levar a hemorragias intraorais (Bascones-Martínez et al., 2015; Femiano et al., 2008).

Tabela 9 -Principais fármacos indutores de diátese hemorrágica.

Anticoagulantes	Acenocumarol, heparina, varfarina
Antiarrítmicos	Digitálicos, quinidina
Antibióticos	Sulfonamidas
Anti-hipertensores	Metildopa
Antimaláricos	Quinina
Fármacos usados na hiperuricemia	Alopurinol
Outras classes de fármacos (em geral)	Antineoplásicos, diuréticos tiazídicos

A utilização de colutórios com clorhexidina a 0,12% ajuda a eliminar o sangue remanescente e evita a superinfecção associada ao sangramento, embora seja necessário cuidado na sua utilização para não perturbar a formação do coágulo sanguíneo e evitar sangramentos adicionais. O tratamento de eleição nestes casos consiste na utilização de vasoconstritores como a norepinefrina tópica, soluções tópicas mucoaderentes de cianoacrilato e fármacos que favoreçam a coagulação com trombina tópica ou colagénio hemostático que estabiliza os coágulos sanguíneos (Chaveli-López, 2014).

4.3 Infecções oportunistas

Alguns medicamentos usados local ou sistemicamente podem alterar a flora comensal da cavidade oral, aumentando a sua suscetibilidade para surgimento de infecções locais. Alguns antibióticos, especialmente os de largo espectro, como as cefalosporinas, as penicilinas, a ciprofloxacina e a griseoflúvina são capazes de induzir infecções secundárias, o mesmo também acontece com os corticóides (Bakhtiari et al., 2018). Os fármacos citotóxicos causam supressão da medula óssea causando anemia, leucopenia e trombocitopenia, tornando a cavidade oral mais vulnerável ao desenvolvimento de infecções bacterianas, virais e fúngicas por imunossupressão do hospedeiro. Estas infecções resultam de uma toxicidade indireta e desenvolvem-se geralmente uma semana após a administração destes fármacos (Bakhtiari et al., 2018; Chaveli-López, 2014).

Bactérias como o *Streptococcus viridans*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Actinobacillus* e *Actinomyces* estão associados ao desenvolvimento de infecções nos pacientes em tratamentos de quimioterapia (Chaveli-López, 2014). As infecções bacterianas geralmente manifestam-se localmente nos tecidos gengivais, nas mucosas e nos dentes. A gengivite necrosante é a manifestação oral mais frequente, acompanhada de febre e adenopatias, principalmente em pacientes com patologia periodontal prévia. Estas infecções, são tratadas geralmente com a administração de uma associação de penicilina com metronidazol e tratamento dentário subsequente (Chaveli-López, 2014).

A terapia com TNF- α , tem sido associada à osteomielite mandibular e a um risco aumentado de infecções graves, como a tuberculose e a meningite viral, especialmente quando combinada com outros agentes imunomoduladores. Os doentes que receberam infliximab e adalimumab demonstraram ter um risco aumentado para a tuberculose, a histoplasmose e a coccidiomicose (Yuan & Woo, 2020).

A candidíase é a infecção oportunista que mais se observa na Medicina Dentária (Bascones-Martínez et al., 2015; Jayakaran, 2014; Nagarajappa & Pandya, 2015). Esta é causada pelo fungo *Candida albicans* e pode manifestar-se de diferentes formas: atrófica aguda, atrófica crónica ou pseudomembranosa aguda. Esta última é a mais comum, e caracteriza-se pela presença de placas esbranquiçadas na língua e na mucosa jugal que por raspagem deixam uma superfície dolorosa, vermelha e ulcerosa (Bascones-Martínez et al., 2015; Jayakaran, 2014). Embora os fármacos que produzem xerostomia favoreçam o aparecimento de infecções orais como a candidíase ou parotidite supurativa, o uso prolongado de antibióticos também pode ser a causa de desenvolvimento de candidíase (Bakhtiari et al., 2018; Bascones-Martínez et al., 2015; Jayakaran, 2014). O tratamento pode ser tópico e/ou sistémico e geralmente combina nistatina com fluconazol ou cetaconazol, em casos mais severos e extensos ou nos quais haja resistência aos fármacos mencionados anteriormente é indicada a toma de anfotericina B (Chaveli-López, 2014).



Figura 14 - Candidíase pseudomembranosa com placas esbranquiçadas na parte mediana do palato duro. Adaptado de Ragezi et al., 2016.

As infecções virais são menos comuns e normalmente são causadas pela reativação de vírus latentes como o *Herpes simplex*, *Varicela zoster* e *Epstein-Barr*. A exceção é o Citomegalovírus que pode ser recentemente adquirido, ou reativado como os anteriores. O tratamento é feito oralmente com aciclovir, famciclovir ou valaciclovir e em casos mais severos ou de resistência com foscarnet intravenoso (Chaveli-López, 2014).

Fármacos antirreumáticos modificadores da doença como o metotrexato, o abatacept e o alefacept têm sido associados à manifestação de infecções virais associadas ao vírus *Herpes simplex* ou zoster, a infecções fúngicas profundas e a tuberculose (Yuan & Woo, 2020).

4.4 Síndrome da boca ardente

A síndrome da boca ardente (BMS) é uma condição idiopática caracterizada por dor crônica e sensação de queimadura na mucosa oral (Abdollahi et al., 2008; Aitken-Saavedra et al., 2021; Fortuna & Pollio, 2012; Nagarajappa & Pandya, 2015). Esta síndrome pode ser um processo primário ou derivar de fatores locais, psicológicos e/ou alterações sistêmicas como deficiências nutricionais, alterações hormonais, infecções orais, xerostomia, reações de hipersensibilidade ou uso de fármacos. A sua prevalência é maior nas mulheres, sobretudo no período pós-menopausa (Aitken-Saavedra et al., 2021; Mercês, 2017).

A sensação de queimadura é bilateral e pode desenvolver-se poucos dias após o início do consumo de alguns fármacos, ou pode ocorrer apenas após diversos anos. Cerca de 33% dos casos de síndrome da boca ardente, decorrente do uso de medicamentos, depende diretamente da dose utilizada, uma vez que um aumento da mesma leva a uma exacerbação dos sintomas manifestados (Salort-Llorca et al., 2008). Quando o fármaco causador é substituído, geralmente os sintomas desaparecem (Patton et al., 2007; Vučićević Boras et al., 2015).

O ardor bucal localiza-se mais frequentemente na língua e geralmente decorre do uso de fármacos anti hipertensores que pertencem ao grupo dos IECAs, como o lisinopril, o captopril, o enalapril entre outros (Nagarajappa & Pandya, 2015; Vučićević Boras et al., 2015). O mecanismo pelo qual os IECAs podem levar a estes sintomas permanece desconhecido (Vučićević Boras et al., 2015).

Outros fármacos como os antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA-II), os antirretrovirais, como o efavirenz, os inibidores da recaptação da serotonina, como a fluoxetina, sertralina e venlafaxina e ansiolíticos como o clonazepam podem também despoletar esta manifestação (Nagarajappa & Pandya, 2015; Raghavan et al., 2014).

De acordo com a evidência científica, o tratamento da BMS passa pela aplicação de clonazepam tópico. A nível sistémico pode ser utilizado o ácido alfa-lipóico, a alguns inibidores da recaptação da serotonina (nomeadamente, a paroxetina e a sertalina) e a amissulprida, havendo também a necessidade de uma terapia comportamental cognitiva uma vez que estes pacientes apresentam irritabilidade, depressão, cancerofobia e diminuição da sociabilidade (Liu et al., 2018; Patton et al., 2007; Souza et al., 2018).

A utilização do clonazepam e dos inibidores da recaptação da serotonina é contraditória, tendo em conta que estes fármacos podem levar ao desenvolvimento desta manifestação clínica. No entanto, a sua eficácia no tratamento encontra-se comprovada (Salort-Llorca et al., 2008; Souza et al., 2018).

4.5 Alterações de paladar

São diversos os fármacos que podem induzir alterações no paladar. A disgeusia consiste numa percepção alterada ou diferente do habitual, contudo os distúrbios do paladar podem ser quantitativos, como por exemplo a ageusia (perda total do paladar), a hipogeusia (diminuição do paladar) e a hipergeusia (maior sensibilidade gustativa) (Abdollahi et al., 2008; Bascones-Martínez et al., 2015; Femiano et al., 2008; Jayakaran, 2014; Shiffman, 2018; Teoh et al., 2019).

Os distúrbios do paladar induzidos especificamente por fármacos são relativamente frequentes e podem envolver três mecanismos diferentes. Em primeiro lugar, podem estar relacionados com a qualidade e quantidade de saliva, o que normalmente está relacionado com o consumo de fármacos anticolinérgicos. O segundo mecanismo deve-se a uma lesão e /ou destruição do epitélio lingual que interrompe a renovação das células epiteliais, como é o caso de alguns antibióticos e antineoplásicos. O último mecanismo consiste na modificação das concentrações de zinco, cobre e vitamina A (Cousty & Laurencin-Dalecieux, 2021). Yuan & Woo, consideram que o mecanismo subjacente é multifatorial e pode ser uma combinação dos seguintes: da inibição do recetor do fármaco, alteração da função do neurotransmissor, alteração de potenciais de ação neuronais e modulação sensorial disfuncional no cérebro devido a neuropatias, axopatias, mielopatias e degeneração das fibras nervosas intraepidérmicas (Yuan & Woo, 2020).

Outro mecanismo referido na literatura, associado à toma de fármacos, que causa este tipo de alterações gustatórias consiste em alterações nos recetores do paladar ou na transdução de sinal, que podem originar percepção de sabores desagradáveis. Muitos distúrbios quimiossensoriais afetam tanto o paladar como o olfato e muitas vezes os pacientes referem défice de paladar que na realidade consiste em anosmia (perda total do sentido olfativo). Tais distúrbios, são geralmente autolimitados e reversíveis, mas podem demorar alguns meses após a cessação do fármaco para a sua recuperação (Femiano et al., 2008; Schiffman, 2018).

Estas alterações são mais comuns em idosos, devido à toma de fármacos ser superior nesta faixa etária (Chaveli-López, 2014). Pacientes com 65 anos ou mais tinham mais 4,4 vezes a probabilidade de desenvolver perda de paladar, comparativamente a pacientes de 35 anos de idade ou menos (Schiffman, 2018). O facto de os indivíduos mais velhos serem

mais sensíveis aos distúrbios quimiossensoriais induzidos por fármacos deve-se ao uso desproporcional de medicamentos prescritos e não prescritos relativamente aos indivíduos mais jovens. Um exemplo da carga elevada de distúrbios quimiossensoriais induzidos por fármacos é a perda de paladar devido à terbinafina (Naik et al., 2010; Schiffman, 2018; Teoh et al., 2019).

De acordo com a evidência clínica, existem cerca de trezentos fármacos que são potencialmente responsáveis por causar distúrbios de paladar. Contudo, estes ocorrem de forma preferencial com: os IECAs, os anti-tiroídeos, os antibióticos beta-lactâmicos, os antidiabéticos orais (metformina), a clorohexidina, os opiáceos, os inibidores das proteases, os bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina e diltiazem), alguns anti-infecciosos (claritromicina, metronidazol, griseoflúvina, carbicilina, lincomicina e terbinafina), a aspirina, a penicilamina, a rifampicina, o lítio e a imipramina. Também alguns fármacos anti-retrovirais, o lansoprazol e a isotretinoína podem causar hipogeusia e disgeusia (Bakhtiari et al., 2018; Cousty & Laurencin-Dalecieux, 2021). Num estudo de Deco et al., realizado em 2014, o efeito adverso mais comum associado à toma de fármacos antidiabéticos e anti-hipertensores foi a alteração do paladar, que ocorreu em 19% dos pacientes (Bakhtiari et al., 2018; Deco et al., 2014).

Os compostos sulfidrilo são uma causa frequente de alteração do paladar. Em muitos pacientes a penicilamina causa perda parcial ou total do paladar, o gosto excessivamente salgado é uma queixa frequente associada ao captopril. A extensão da disgeusia induzida pelo captopril e pela penicilamina estão relacionadas com a dose administrada, com a função renal e hábitos tabágicos do doente (Abdollahi et al., 2008; Femiano et al., 2008; Nagarajappa & Pandya, 2015). Por outro lado, o enalapril está associado a disgeusia metálica, doce, salgada e perda de paladar (Femiano et al., 2008; Nagarajappa & Pandya, 2015).

Fármacos diuréticos como a furosemida e a bendroflumetiazida estão associadas a alterações de paladar por depleção de sais metálicos, como por exemplo o zinco que é fundamental para a sensibilidade gustativa (Seymour & Rudralingham, 2008).

O metronidazol, o segundo fármaco mais prescrito na prática da medicina dentária, geralmente está associado a um gosto metálico na boca (Tescic-Rajkovic & Radovanovic-Dinic, 2022). A griseoflúvina sistémica pode tornar certos alimentos profundamente

insípidos, o efeito vai piorando gradualmente à medida que a toma do fármaco continua. (Femiano et al., 2008).

Tabela 10 – Principais fármacos responsáveis por alterações de paladar.

Ansiolíticos	Alprazolam, buspirona, flurazepam
Antibióticos	Ampicilina, azitromicina, ciprofloxacina, claritromicina, metronidazol, ofloxacina, sulfametoxazol, ticarcilina, tetraciclina
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, fenitoína, topiramato
Antidepressivos	Amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina
Antifúngicos	Griseoflúvina, terbinafina
Anti- hipertensores	Acetazolamida, amiodarona, amiloride, bepridil, betaxolol, captopril, diltiazem, enalapril, hidroclorotiazida, losartan, nifedipina, nisoldipina, nitroglicerina, propafenona, propranolol, espironolactona, tocinida
Anti-histamínicos	Clorfeniramina, loratadina, pseudoefedrina
Anti-inflamatórios	Auranofina, beclometasona, budesonido, colchicina, dexametasona, flunisolide, propionato de fluticasona, sais de ouro e penicilamina
Antimigranosos	Naratriptano, rizatriptano, sumatriptano
Antineoplásicos	Cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida, doxorubicina, fluoruracilo, levamisol, metotrexato, tegafur e vincristina
Antivirais	Aciclovir, amantadina, ganciclovir, interferão, pirodavidir, oseltamivir, zalcitabina
Hormonas tiroideias sintéticas	Carbimazol, levotiroxina sódica, propiltiouracilo, tiamazol
Reguladores de humor	Lítio

As neuropatias periféricas associadas à quimioterapia estão muitas vezes relacionadas com a utilização de taxanos, compostos de platina, talidomida, bortezomib, e alcalóides da vinca como a vincristina e a vimblastina (Park et al., 2013; Yuan & Woo, 2020).

Alguns fármacos biológicos como o crizotinib, o pazapanib, o dacomitinib e o afatinib também foram associados a disgeusia (Yuan & Woo, 2020). Também o vismodegib produziu disgeusia em 51% dos participantes, num ensaio de fase 1 para o tratamento de carcinomas basocelulares em estados avançados da doença (Sekulic & Midgen, 2012; Yuan & Woo, 2020).

Uma das preocupações para o médico dentista é a relação entre as preparações de clorohexidina e os distúrbios de paladar, uma vez que este efeito indesejado pode persistir por 60 a 110 minutos após uma única aplicação deste fármaco. Num estudo que avaliou os efeitos de várias formulações de clorohexidina na percepção do sabor, o efeito mais significativo foi na percepção do doce, sendo a sua recuperação muito mais lenta comparativamente por exemplo à percepção da salinidade e do amargo (mais rápida de recuperar comparativamente às restantes). A distorção das sensações gustativas pode persistir por 24 horas, mas tais efeitos são reversíveis para a maioria dos doentes (Seymour & Rudralingham, 2008).

No final da terapêutica farmacológica, a substituição por outro fármaco que não provoque esta manifestação ou a diminuição da sua dose, normalmente permitem resolver a disfunção gustativa, que geralmente desaparece por completo ao fim de quatro meses após a suspensão da toma do fármaco (Bakhtiari et al., 2018). Ocasionalmente, os efeitos persistem e podem requerer terapia farmacológica para aliviar os sintomas recorrendo a antagonistas dopaminérgicos, agonistas do ácido gama-aminobutírico (GABA) e alguns anestésicos locais ativos por via oral (Abdollahi et al., 2008). Os sais de zinco podem ser úteis na interação com os grupos -SH nos fármacos causais e compensar os défices de zinco muitas vezes presentes. Os suplementos vitamínicos, sobretudo com vitamina A e vitamina B3 podem melhorar a função quimio-sensorial em estados deficitários (Schiffman et al., 2018).

Compreender os potenciais efeitos adversos relacionados com o sabor de determinado fármaco permite ao médico dentista aconselhar com maior precisão o paciente, garantindo assim uma melhor adesão a terapêuticas prescritas e menor probabilidade de

descontinuação das mesmas no surgimento deste tipo de alterações (Nagarajappa & Pandya, 2015).

4.6 Malignidade e Leucoplasia

Diversos fármacos quimioterápicos e imunomoduladores demonstraram aumentar o risco de desenvolver doenças linfoproliferativas e neoplasias (Yuan & Woo, 2020). Alguns doentes medicados com metotrexato para a artrite reumatóide desenvolvem doenças linfoproliferativas que estão frequentemente associadas ao vírus de Epstein-Barr. Aproximadamente 20% destes doentes apresentam regressão da patologia após a suspensão do fármaco causal (Baecklund et al., 2014; Yuan & Woo, 2020).

De acordo com a evidência científica, a aplicação tópica de tacrolímus em modelos animais (roedores) levou ao desenvolvimento de carcinomas cutâneos das células pavimentosas em 8,5% dos casos e papilomas benignos em 91,5% dos casos. Houve relatos dúbios de desenvolvimento de carcinoma das células pavimentosas na mucosa oral em pacientes com LP tratados off-label com tacrolímus tópico. Contudo, está demonstrado que este fármaco tem um efeito nas vias MAPK e p53, que são moléculas envolvidas na transdução de sinal associada ao crescimento tumoral (Thaçi & Salgo, 2010; Yuan & Woo, 2020). Em humanos, ocorreram apenas relatos esporádicos de carcinoma de células pavimentosas da pele e linfomas cutâneos de células T após a aplicação de tacrolímus e pimecrolímus (Tennis et al., 2011; Yuan & Woo, 2020).

Com base em alguns estudos, foi relatado que 9,6% dos pacientes medicados com esquemas de associação de agentes imunomoduladores como a ciclofosfamida, a ciclosporina ou micofenolato de mofetil para pênfigo ou reações penfigóides, podem desenvolver malignidade secundária com carcinomas de pele, mama ou bexiga e leucemia (Mabrouk et al., 2010; Yuan & Woo, 2020). Também os inibidores da proteína BRAF como o vemurafenib, utilizado no tratamento do melanoma em estados avançados, estão associados ao desenvolvimento de leucoplasias, lesões tumorais cutâneas como queratoses verrucosas e ao carcinoma das células pavimentosas (Vigarios et al., 2015; Yuan & Woo, 2020).

O desenvolvimento de neoplasias malignas induzidas por agentes biológicos foi descrito por Bongartz et al., através de ensaios controlados e randomizados com a utilização de infliximab e adalimumab. Nestes estudos, concluíram que há o triplo da probabilidade de desenvolver estas neoplasias malignas, sobretudo carcinomas celulares e linfomas, nos pacientes que são tratados com doses elevadas de anticorpos anti TNF- α . Contudo, existem outros ensaios clínicos que usaram os inibidores do TNF- α e não verificam aumento de malignidade celular nem infecções secundárias (Bongartz et al., 2006; Leombruno et al., 2009; Yuan & Woo, 2020).

O desenvolvimento de patologias malignas devido à utilização de fármacos é controverso e pode haver fatores que induzam esta ausência de certezas, como a desregulação imunológica causada pela doença para a qual o fármaco está a ser administrado que pode por si só levar à malignidade. A artrite reumatóide, por exemplo, está associada ao desenvolvimento de linfoma, não apenas pelo uso concomitante de imunossuppressores, mas com qualquer outra terapêutica utilizada (Mawardi et al., 2011; Yuan & Woo, 2020).

III. CONCLUSÃO

As reações adversas medicamentosas (RAMs) são efeitos indesejáveis e difíceis de prever que decorrem da utilização clínica dos fármacos. De acordo com o estudo efetuado podemos considerar que nenhum medicamento pode ser considerado totalmente isento de potenciais efeitos adversos.

Os efeitos nefastos que advém da toma de medicação, podem manifestar-se logo na primeira administração do fármaco ou apenas dias, semanas, meses ou mesmo anos depois do início da sua toma. Os mecanismos fisiológicos pelos quais estas reações ocorrem são muitas vezes diversos e complexos e podem ser de causa direta ou indireta.

A prevalência das RAMs que ocorrem na cavidade oral aumenta com a idade dos doentes devido à polimedicação a que esta população está sujeita para tratar ou minimizar patologias que advém do envelhecimento. É de realçar o facto de que além dos fármacos que são prescritos pelos médicos que acompanham os doentes, estes podem, por autoiniciativa recorrer a fármacos de venda livre, suplementos, fitofármacos entre outros, que em associação aos restantes podem propiciar o desenvolvimento deste tipo de reações. O doente idoso também é mais sensível a reações adversas a medicamentos, pois estes efeitos também decorrem do envelhecimento celular (pele, olhos, sistema nervoso central, entre outros) ou funções alteradas em órgãos como o coração, pulmões, fígado, rins. Nos idosos os medicamentos cardiovasculares são os mais frequentemente envolvidos nas reações adversas, sendo a principal razão, o facto de serem a classe mais prescrita nesta faixa etária.

A cavidade oral, assim como a pele, é muitas vezes o primeiro local onde ocorrem alterações estruturais decorrentes da toma de medicação. Contudo, essas manifestações são muitas vezes subdiagnosticadas, subestimadas e mal avaliadas, o que se traduz num diagnóstico tardio de doenças que podem tanto ser inofensivas como pôr em risco a vida do doente que delas padece. O atraso na determinação e identificação dos efeitos adversos medicamentosos pode ter um impacto enorme na qualidade de vida e bem-estar dos doentes. Os principais motivos associados muitas vezes a esta demora são a falta de notificação por parte dos médicos dentistas e dos outros profissionais de saúde aos centros de farmacovigilância e a descrição imprecisa da lesão pelo uso de terminologias inespecíficas e mais generalistas como estomatite, mucosite, inflamação da mucosa entre

outras. Uma descrição não minuciosa das lesões leva à dúvida dos peritos aquando da análise das mesmas para efeitos de registo, pesquisa e estudo. É fundamental uma boa observação, descrição e registo das lesões para suportar decisões clínicas futuras, pois estas devem ser baseadas em diretrizes suportadas pela evidência clínica para minimizar a ocorrência de reações adversas na cavidade oral.

Apesar da hiperplasia gengival ser o principal efeito adversos a que os dentistas mais importância dão na sua prática clínica, na realidade os efeitos que mais se observam, decorrentes do uso específico de fármacos são a xerostomia, os distúrbios de paladar e as ulcerações. Na maioria das vezes, as reações decorrentes do uso de medicação são inespecíficas e podem mimetizar doenças orais particulares como doenças bolhosas ou de líquen plano.

As reações adversas podem afetar a mucosa oral ou o osso alveolar e são cada vez mais frequentes os relatos de osteonecrose por bisfosfonatos ou lesões liquenoides da mucosa com o uso terapias direcionadas em oncologia que recorrem a agentes biológicos. As novas terapêuticas que são introduzidas na prática clínica, apesar de serem melhor toleradas pelos doentes, podem levar ao desenvolvimento de novas reações adversas, com apresentações clínicas cada vez mais diversificadas. As quimioterapias convencionais ou citotóxicas induzem diversos efeitos adversos como xerostomia/hipossalivação, ulcerações, disfagia, alterações gustatórias e infeções na maioria dos casos.

Enquanto médicos dentistas, podemos deparar-nos com sintomas associados a ulceração, necrose, hiperplasia gengival, hemorragia, pigmentação, função salivar alterada entre outros, pelo que é necessário realizar uma história clínica minuciosa, rever a terapêutica do doente e encaminhá-lo muitas vezes para o médico de família. A remoção ou substituição do fármaco causal é a forma mais segura de resolver a patologia que se observa. Infelizmente, isto nem sempre é possível e alguns fármacos não podem ser substituídos, principalmente na área da oncologia pelo que se deve sempre avaliar a relação risco-benefício na tomada de decisões.

É utópico conhecer todas as alterações provocadas pelos fármacos na cavidade oral, uma vez que estas não dependem apenas da substância em questão, mas também da suscetibilidade individual de cada doente. Contudo, ao conhecer as principais características das manifestações clínicas orais, provocadas pelos fármacos mais

prescritos é possível chegar a um diagnóstico correto. É preciso consciencializar os profissionais de saúde principalmente, os médicos dentistas, por apresentarem um maior contacto com a cavidade oral, para as manifestações clínicas, que nela ocorrem, associadas à polimedicação, para que estas nunca sejam menosprezadas e sempre deviam ser reportadas.

IV. BIBLIOGRAFIA

Abdollahi, M., & Radfar, M. (2003). A Review of Drug-Induced Oral Reactions. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 4(1), 10–31. <https://doi.org/10.5005/jcdp-4-1-10>.

Abdollahi, M., Rahimi, R., & Radfar, M. (2008). Current Opinion on Drug-Induced Oral Reactions: A Comprehensive Review. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 9(3), 1-32.

Aggarwol, A., & Sharma, D. D. (2009). Amisulpride for clozapine induced sialorrhea. *Psychopharmacol Bulletin*, 42(4), 69-71.

Aitken-Saavedra, J., da Silva, A. F., Moreira, A. G., & Maturana-Ramirez, A. (2021). Salivary characteristics may be associated with burning mouth syndrome? *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 13(6), 542-548. <https://doi.org/10.4317/jced.58033>

Aliko, A., Wolff, A., Dawes, C., Aframian, D., Proctor, G., Ekström, J., Narayana, N., Villa, A., Sia, Y. W., Joshi, R. K., McGowan, R., Beier Jensen, S., Kerr, A. R., Lyng Pedersen, A. M., & Vissink, A. (2015). World Workshop on Oral Medicine VI: clinical implications of medication-induced salivary gland dysfunction. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 120(2), 185–206. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2014.10.027>

Asif, S., Shamsudeen, S., Assiri, K., Muburak, H., Kaleem, S., Khan, A., & Shariff, M. (2021). Drug induced oral erythema multiforme. *Medicine*, 100(17), p.e22387. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022387>

Baecklund, E., Smedby, K. E., Sutton, L. A., Askling, J., & Rosenquist, R. (2014). Lymphoma development in patients with autoimmune and inflammatory disorders—what are the driving forces?. *Seminars in cancer biology*, 24(1), 61-70. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.12.001>

Bakhtiari, S., Sehatpour, M., Mortazavi, H., & Bakhshi, M. (2018). Oral manifestations of adverse drug reactions: A review study. *Chujul Medical*, 91(1), 27-36. <https://doi.org/10.15386/cjmed-748>

Bascones-Martínez, A., Muñoz-Corcuera, M., & Bascones-Ilundain, C. (2015). Side effects of drugs on the oral cavity. *Medicina Clínica (English Edition)*, 144(3), 126-131. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2015.05.004>

Bilodeau, E. A., & Lalla, R. V. (2019). Recurrent oral ulceration: Etiology, classification, management, and diagnostic algorithm. *Periodontology 2000*, 80(1), 49-60. <https://doi.org/10.1111/prd.12262>

Bongartz, T., Sutton, A. J., Sweeting, M. J., Buchan, I., Matteson, E. L., & Montori, V. (2006). Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Jama*, 295(19), 2275-2285. <https://doi.org/10.1001/jama.295.19.2275>

Brooks, K.G., & Thompson, D.F. (2012). A review and assessment of drug- induced parotitis. *Annals of Pharmacotherapy*, 46(12), 1688-1695. <https://doi.org/10.1345/aph.1R228>

Chaveli-López, B. (2014). Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 6(1), 81-90. <https://doi.org/10.4317/jced.51337>

Cousty, S., & Laurencin-Dalicioux, S. (2021). *Drug-Induced Oral Complications* (1st ed. 2021 ed.). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-66973-7_10

Deco, C. P. D., Reis, M. R. V. S., Marchini, A. M. P. D. S., Rocha, R. F. D., Santos, M. B. F. D., & Marchini, L. (2014). Taste alteration, mouth dryness and teeth staining as side effects of medications taken by elderly. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, 13(5), 257-260. <https://doi.org/10.1590/1677-3225v13n4a03>

Djukic, L.J., Roganovic, J., Brajovic, M.D., Bokonjic, D., & Stojic, D. (2015). The effects of anti-hypertensives and type 2 diabetes on salivary flow and total antioxidant capacity. *Oral Dis*, 21(5), 619-25. <https://doi: 10.1111/odi.12325>.

Edwards, D., Boritz, E., Cowen, E., & Brown, R. (2012). Erythema multiforme major following treatment with infliximab. *Oral surg Oral Med Oral Path Oral Radiol*, 115(2),

36-40. <https://doi.org/10.1016/j.oooo2012.08.001>

Eguia, A., Bagan, L., & Cardona, F. (2020). Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 25(1), 71-83. <https://doi.org/10.4317/medoral.23191>

Fassio, A., Bertoldo, F., Idolazzi, L., Viapiana, O., Rossini, M., & Gatti, D. (2017). Drug-induced osteonecrosis of the jaw: the state of the art. *Reumatismo*, 69(1), 9-15. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2017.983>

Femiano, F., Lanza, A., Buonaiuto, C., Gombos, F., Rullo, R., Festa, V., & Cirillo, N. (2008). Oral manifestations of adverse drug reactions: guidelines. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*, 22(1), 681-691. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02637.x>

Fernandes, M. S., Castelo, P. M., Chaves, G. N., Fernandes, J. P., Fonseca, F. L., Zanato, L. E., & Gavião, M. B. (2021). Relationship between polypharmacy, xerostomia, gustatory sensitivity, and swallowing complaints in the elderly: A multidisciplinary approach. *Journal of Texture Studies*, 52(2), 187-196. <https://doi.org/10.1111/jtxs.12573>

Ferraro, M. F., Arruda, L. K., Maia, L. S., & Moreno, A. S. (2014). Angioedema hereditário e outras formas de angioedema por bradicinina: atualização no diagnóstico e tratamento. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, 2(1), 6-20.

Ferreira, V. Y. N., Lyra, T. C., Pereira, L. L., Nascimento, M. A. B., Souza, L. B., & Bonan, P. R. F. (2016). Eficácia do uso de corticosteroide sistêmico no tratamento do pênfigo vulgar oral. *Arq ciênc saúde*, 23(3), 10-13.

Fortuna, G., & Pollio, A. (2012). Drug-induced burning mouth syndrome: a new clinico-pathological entity? *The journal of headache and pain*, 13(8), 685-686. <https://doi.org/10.1007/s10194-012-0486-x>

Ghaedi, F., Etesami, I., Aryanian, Z., Kalantari, Y., Goodarzi, A., Teymourpour, A., & Daneshpazhooh, M. (2021). Drug-induced pemphigus: A systematic review of 170 patients. *International immunopharmacology*, 92, 107299. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107299>

Glick, M., Greenberg, M. S., Lockhart, P. B., & Challacombe, S. J. (2021). *Burket's Oral Medicine* (13th ed.). Wiley-Blackwell.

Glick, A., Sista, V., & Johnson, C. (2020) Oral manifestations of commonly prescribed drugs. *American Family Prescription*, 102(10), 613-621.

Guru, S. R., Suresh, A., Padmanabhan, S., & Reddy, A. (2017). A Rare Case of Digoxin Associated Gingival Overgrowth. *Journal of Clinial and Diagnostic Research: JCDR*, 11(4), 30-32. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2017/25858.9729>

Habbab, KM., Moles, DR., & Porter, SR. (2010). Potential oral manifestations of cardiovascular drugs. *Oral diseases*, 16(1), 769-773. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01686.x>

Jayakaran, T. G. (2014). The effect of drugs in the oral cavity-A review. *Journal of pharmaceutical sciences and research*, 6(2), 89-96.

Jinbu, Y., & Demitsu, T. (2014). Oral ulcerations due to drug medications. *Japanese Dental Science Review*, 50(2), 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2013.12.001>

Kamath, V.V., Setlur, K., & Yerlagudda, K. (2015). Oral lichenoid lesions - A review and update. *Indian Journal of Dermatology*, 60(1), 102. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.147830>

Khammissa, R.A.G., Chandran, R., Masilana, A., Lemmer, J., & Feller, L. (2018). Adverse Immunologically Mediated Oral Mucosal Reactions to Systemic Medication: Lichenoid Tissue Reaction/Interface Dermatitis-Stomatitis, Autoimmune Vesiculobullous Disease, and IgE-Dependent and Immune Complex Reactions. *Journal of Immunology Research*, 2018, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2018/7645465>

Khrishna, S., & Ramnarayan, BK. (2011) Necrotizing sialometaplasia of palate: a case report. *Imaging Science in Dentistry*, 41(1), 35-38. <https://doi.org/10.5624/isd.2011.41.1.35>

Khwaja, T., & Tayaar, S. A. (2016). Review of oral ulcers: A diagnostic dilemma. *Journal of Medicine, Radiology, Pathology and Surgery*, 3(5), 20-24. <https://doi.org/10.15713/ins.jmrps.70>

Kumar A, Kumar V, Singh J, Hooda A., & Dutta S. (2012). Clinical Pediatrics Drug-Induced Discoloration of Teeth: An Updated Review. *Clinical Pediatrics*, 51(2),181–185. <https://doi.org/10.1177/0009922811421000>

Lerch, M., Mainetti, C., Terziroli Beretta-Piccoli, B., & Harr, T. (2018). Current perspectives on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 54(1), 147-176. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8667-7>

Leombruno, J. P., Einarson, T. R., & Keystone, E. C. (2009). The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Annals of the rheumatic diseases*, 68(7), 1136-1145. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.091025>

Liu, Y. F., Kim, Y., Yoo, T., Han, P., & Inman, J. C. (2018). Burning mouth syndrome: a systematic review of treatments. *Oral Diseases*, 24(3), 325-334. <https://doi.org/10.1111/odi.12660>

Mabrouk, D., Gürcan, H. M., Keskin, D. B., Christen, W. G., & Ahmed, A. R. (2010). Association between cancer and immunosuppressive therapy—analysis of selected studies in pemphigus and pemphigoid. *Annals of Pharmacotherapy*, 44(11), 1770-1776. <https://doi.org/10.1345/aph.1P309>

Mahdavi, M., & Hejri, G. M. (2016). Oral Ulcerations Induced by Mycophenolate Mofetil Following Cardiac Transplant. *Experimental and Clinical Transplantation: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*, 14(5), 584-585.

Mair, A., Fernandez-Llimos, F., Alonso, A., Harrison, C., Hurding, S., Kempen, T., & Simpathy Consortium. (2017). Polypharmacy management by 2030: a patient safety challenge.

Mato, A., Limeres, J., Tomás, I., Muñoz, M., Abuín, C., Feijoo, J.F., & Diz, P. (2010) Management of drooling in disabled patients with scopolamine patches. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 69(6), 684-688. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03659.x>

Mawardi, H., Alsubhi, A., Salem, N., Alhadlaq, E., Dakhil, S., Zahran, M., & Elbadawi, L. (2021). Management of medication-induced gingival hyperplasia: a systematic review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 131(1), 62–72. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.10.020>

Mawardi, H., Elad, S., Correa, M. E., Stevenson, K., Woo, S. B., Almazrooa, S., & Treister, N. (2011). Oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical presentation and treatment outcomes. *Bone marrow transplantation*, 46(6), 884-891. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.77>

Mercês, E. C. (2017). Manifestações clínicas ou lesões associadas a efeitos adversos a medicamentos em cavidade oral. *Anais dos Seminários de Iniciação Científica*. <https://doi.org/10.13102/semic.v0i21.2294>

Mortazavi, H., Rahbani Nobar, B., & Shafiei, S. (2020). Drug-Related halitosis: a systematic review. *Oral Health Prev. Dent*, 18(3), 399-407.

Mortazavi, H., Safi, Y., Baharvand, M., Jafari, S., Anbari, F., & Rahmani, S. (2019). Oral white lesions: an updated clinical diagnostic decision tree. *Dentistry journal*, 7(1), 15. <https://doi.org/10.3390/dj7010015>

Nagarajappa, E., Eswar, P., & Kaur, R. P. (2013). Etiogenic study on oral lichenoid reactions among Tamil Nadu population: a prospective cohort study. *Indian Journal of Dental Research*, 24(3), 309-315.

Nagarajappa, A. K., & Pandya, D. (2015). Adverse drug effects in mouth. *International Journal of Medical and Applied Science*, 4(1), 82-91.

Naik, B. S., Shetty, N., & Maben, E. V. S. (2010). Drug-induced taste disorders. *European journal of internal medicine*, 21(3), 240-243. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.01.017>

Park, S. B., Goldstein, D., Krishnan, A. V., Lin, C. S. Y., Friedlander, M. L., Cassidy, J., & Kiernan, M. C. (2013). Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical

analysis. *CA: a cancer journal for clinicians*, 63(6), 419-437.
<https://doi.org/10.3322/caac.21204>

Patton, L. L., Siegel, M. A., Benoliel, R., & De Laat, A. (2007). Management of burning mouth syndrome: systematic review and management recommendations. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 103(3), 1-13.
<https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.11.009>

Pile, H. D., Yarrarapu, S. N. S., & Crane, J. S. (2021). Drug induced pemphigus. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

Poxleitner, P., Engelhardt, M., Schmelzeisen, R., & Voss, P. (2017). The prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Deutsches Ärzteblatt International*, 114(5), 63-69. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0063>

Raghavan, S. A., Puttaswamiah, R. N., Birur, P. N., Ramaswamy, B., & Sunny, S. P. (2014). Antidepressant-induced burning mouth syndrome: a unique case. *The Korean Journal of Pain*, 27(3), 294-296. <https://doi.org/10.3344/kjp.2014.27.3.294>

Regezi, J. A., Sciubba, J. J., & Jordan, R. C. K. (2016). *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations* (7th. ed.). Elsevier Health Sciences.

Sarode, S. C., Sarode, G. S., & Kalele, K. (2012). Oral lichenoid reaction: A review. *Int J Oral Maxillofac Pathol*, 3(4), 17-26.

Salort-Llorca, C., Mínguez Serra, M. P., & Silvestre Donat, F. J. (2008). Drug-induced burning mouth syndrome: a new etiological diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 13(3), 167-170.

Schiffman, S. S. (2018). Influence of medications on taste and smell. *World journal of otorhinolaryngology-head and neck surgery*, 4(1), 84-91.
<https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2018.02.005>

Schlager, E., St Claire, C., Ashack, K., & Khachemoune, A. (2017). Black hairy tongue: predisposing factors, diagnosis, and treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*, 18(4), 563-569.

Schmidt, E., Kasperkiewicz, M., & Joly, P. (2019). Pemphigus. *The Lancet*, 394(1), 882-894. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31778-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31778-7)

Scully, C., & Bagan, J. V. (2004). Adverse drug reactions in the orofacial region. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 15(4), 221-239. <https://doi.org/10.1177/154411130401500405>

Scully, C. (2014). *Scully's Medical Problems in Dentistry E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Scully, C., & Felix, D. H. (2005). Oral medicine –Update for the dental practitioner: dry mouth and disorders of salivation. *British Dental Journal*, 199(7), 423-427.

Sekulic, A., Migden, M. R., Oro, A. E., Dirix, L., Lewis, K. D., Hainsworth, J. D., & Hauschild, A. (2012). Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 366(23), 2171-2179. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113713>

Seymour, R., & Rudralingham, M. (2008). Oral and dental adverse drug reactions. *Periodontology 2000*, 46, 9-26. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2008.00226.x>

Shah, S. N., Chauhan, G. R., Manjunatha, B. S., & DaGruS, K. (2014). Drug induced erythema multiforme: two case series with review of literature. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 8(9), 1-4. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/10173.4761>

Shino M., Takahashi K., Murata T., Iida H., Yasuoka Y., & Furuya, N. (2011). Angiotensin II receptor blocker- induced angioedema in the oral floor and epiglottis. *American Journal of Otolaryngology Neck Medical Surgery*, 32(6):624–626. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2010.11.014>

Sivaramakrishnan, G., & Sridharan, K. (2016). Adverse drug reactions in the oral cavity. *Drugs & Therapy Perspectives*, 32(7), 297–303. <https://doi.org/10.1007/s40267-016-0302-9>

Souza, I. F., Mármora, B. C., Rados, P. V., & Visioli, F. (2018). Treatment modalities for burning mouth syndrome: a systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 22(5), 1893-1905. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2454-6>

Sreeja, C., Ramakrishnan, K., Vijayalakshmi, D., Devi, M., Aesha, I., & Vijayabanu, B. (2015). Oral pigmentation: A review. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 7(6), 403-408. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.163471>

Stone, C., & Brown, N. J. (2017). Angiotensin-converting enzyme inhibitor and other drug-associated angioedema. *Immunology and Allergy Clinics*, 37(3), 483-495. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.04.006>

Sultana, N., & Sham, M. E. (2011). Xerostomia: an overview. *International journal of dental clinics*, 3(2), 58-62.

Tennis, P., Gelfand, J. M., & Rothman, K. J. (2011). Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *British Journal of Dermatology*, 165(3), 465-473. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10363.x>

Teoh, L., Moses, G., & McCullough, M. J. (2019). A review and guide to drug-associated oral adverse effects—Dental, salivary and neurosensory reactions. Part 1. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 48(7), 626-636. <https://doi.org/10.1111/jop.12911>

Tesic-Rajkovic, S. & Radovanovic-Dinic, B. (2022). Lesions in the oral cavity and esophagus caused by prescribed drugs: A review. *Biomedical Papers*, 166(1), 21-27.

Thaçi, D., & Salgo, R. (2010). Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clinics in dermatology*, 28(1), 52-56. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.04.001>

Tidke, P., Munde, P., Tiwari, A.A., Rathod, Y.G., & Naik, M.G. (2022). Nifedipine induced Gingival Enlargement- A Case Report. *International Journal of Drug Research and Dental Science*, 4(2), 33-37. <https://doi.org/10.36437/ijdrd.2022.4.2.F>

Torsten, M., Gómez-Moreno, G., & Aguilar-Salvatierra, A. (2017). Drug-related oral malodour (halitosis): a literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 21(21), 4930-4934

Trackman, P., & Kantarci, A. (2015). Molecular and Clinical Aspects of Drug-induced Gingival Overgrowth. *Journal of Dental Research*, 94(4), 540–546. <https://doi.org/10.1177/0022034515571265>

Vigarios, E., Lamant, L., Delord, J. P., Fricain, J. C., Chevreau, C., Barrés, B., & Sibaud, V. (2015). Oral squamous cell carcinoma and hyperkeratotic lesions with BRAF inhibitors. *The British journal of dermatology*, 172(6), 1680-1682. <https://doi.org/10.1111/bjd.13610>

Vilela-Carvalho, L. N., Tuany-Duarte, N., Andrade-Figueiredo, M., & López-Ortega, K. (2018). Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. *CES Odontologia*, 31(2), 48-63. <http://dx.doi.org/10.21615/>

Villa, A., & Abati, S. (2011). Risk factors and symptoms associated with xerostomia: a cross-sectional study. *Australian dental journal*, 56(3), 290-295. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2011.01347.x>

Vinayak, V., Annigeri, R., Mittal, S., & Patel, H. (2013). Adverse effects of drugs on saliva and salivary glands. *Journal of Orofacial Sciences*, 5(1), 15-20. <https://doi.org/10.4103/0975-8844.113684>

Vohra A. (2013) Clozapine- induced recurrent and transient parotid gland swelling. *African Journal of Psychiatry (Johannesbg)*, 16(4), 236-238. <https://doi.org/10.4314/ajpsy.v16i4.30>.

Vučičević Boras, V., Andabak-Rogulj, A., Brailo, V., Kraljević Šimunković, S., Gabrić, D., & Vrdoljak, D. V. (2015). Adverse drug reactions in the oral cavity. *Acta Clinica Croatica*, 54(2.), 208-215.

World Health Organization. (2015). *World report on ageing and health*. World Health Organization.

Yuan, A., & Woo, S. B. (2020). Adverse Drug Events in the Oral Cavity. *Dermatologic Clinics*, 38(4), 523–533. <https://doi.org/10.1016/j.det.2020.05.012>

Yousefi, H., & Abdollahi, M. (2018). An Update on Drug-induced Oral Reactions. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 21(5), 171–183. <https://doi.org/10.18433/jpps29893>

Zalewska, A., Zatoński, M., Jabłonka-Strom, A., Paradowska, A., Kawala, B., & Litwin, A. J. A. G. B. (2012). Halitosis--a common medical and social problem. A review on pathology, diagnosis and treatment. *Acta Gastroenterol Belg*, 75(3), 300-309.

Zavras, A. I., Rosenberg, G. E., Danielson, J. D., & Cartsos, V. M. (2013). Adverse drug and device reactions in the oral cavity: surveillance and reporting. *The Journal of the American Dental Association*, 144(9), 1014-1021.
<https://doi.org/10.14219/jada.archive.2013.0228>