

Crescimento gengival associado ao uso da feniltoína

Aristóteles Dornelas de OLIVEIRA JUNIOR¹, Mônica AFONSO²

Resumo

O crescimento gengival (CG) é um relevante efeito adverso da terapia com feniltoína (PHT), que se trata do anticonvulsivante mais relatado na literatura como droga que afeta diretamente os tecidos periodontais. O primeiro relato de um caso clínico de CG associado ao uso de PHT foi demonstrado por Kimball em 1939. Ocorrendo em cerca de 30% a 50% dos pacientes o CG trata-se de um fator que deve ser levado em conta no início e no transcorrer do tratamento com a droga. A PHT é uma droga capaz de modificar a resposta dos tecidos gengivais alterando os processos inflamatórios. O uso da PHT na presença de inflamação gengival induzida por placa favorece ao desenvolvimento ou agravamento do CG. O presente estudo tem como objetivo relatar um caso clínico de paciente com CG associado ao uso de PHT e má higienização oral.

Palavras-chave: Gengiva. Gengivite. Anticonvulsivantes. Hiperplasia Gengival. Gengivectomia.

¹Acadêmico do curso de odontologia das Faculdades Integradas da União Educacional do Planalto Central (FACIPLAC-DF).

²Professora das Disciplinas de Diagnóstico e Planejamento III e V, Semiologia Geral e Clínica Integrada do Curso de Odontologia das Faculdades Integradas da União Educacional do Planalto Central (FACIPLAC-DF). Especialista e Mestre em Periodontia FOAr UNESP, Especialista em Implantodontia (FACIPLAC-DF).

Submetido: 14/11/2012 - **Aceito:** 02/07/2013

Como citar este artigo: Oliveira Junior AD, Afonso M. Crescimento gengival associado ao uso da feniltoína. R Odontol Planal Cent. 2013 Jan-Jul; 3(1):26-34.

- Os autores declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros, que representem conflito de interesse, nos produtos e companhias citados nesse artigo.

Autor para Correspondência: Aristóteles Dornelas de Oliveira Júnior
Endereço: SMT conjunto 01 lote 01 casa 03. Taguatinga Sul - DF. CEP 72023-405.

Telefones: (61) 81403351¹, (61)99638876¹

E-mail: adornelas18@hotmail.com¹, adornelas18@gmail.com¹, monicafonso28@hotmail.com²

Categoria: Caso clínico

Especialidade: Periodontia

Introdução

O crescimento gengival (CG) é a terminologia que melhor descreve as condições clínica em que pode haver tanto o aumento do tamanho quanto do volume das células gengivais. O termo hiperplasia muito utilizado na literatura descreve melhor os casos em que há um aumento do número de células e hipertrofia, para casos em que ocorre um aumento do volume celular (MARIANI, et al., 1993).

Existem vários tipos de CG, dependendo da etiologia e dos aspectos histopatológicos observados. Na grande

maioria, são patologias comuns, relacionadas às doenças periodontais inflamatórias, geralmente associadas à fatores locais (GLICKMAN, 1950; SHAFER et al., 1987). Além dos fatores locais, os CG podem estar associados a desordens sistêmicas, provocadas por fatores hormonais (MARSHALL & BARTOLD, 1998); leucemia (DREIZEN et al., 1983), deficiência de vitamina C (FALCONER, 1979), fibromatose gengival idiopática, associada a síndromes (YUROSKO et al., 1977) componente hereditário (NAVARRO, 1995) e/ou efeitos colaterais de drogas administradas sistemicamente, tais como a ciclosporina A, verapamil, eritromicina, nifedipina e a PHT que podem agir como indutoras de CG (MARSHALL & BARTOLD, 1998; AFONSO, M et al., 2003). Apesar de serem quatro grupos farmacologicamente distintos de drogas, as mudanças gengivais provocadas por elas são similares do ponto de vista clínico e histológico.

A PHT é um agente antiepiléptico amplamente relacionado na literatura ao CG (MCLEOD et. al., 2009). Kimball (1939) foi o primeiro pesquisador a relatar um caso clínico de hiperplasia gengival associado ao uso da PHT. A PHT é o medicamento de escolha para o tratamento da epilepsia que é o mais freqüente transtorno neurológico crônico em humanos (GUIDELINES, 1993), e outras desordens convulsivas, podendo ser usada também em alguns casos de depressão. Estima-se que cerca de 30 a 50% dos pacientes que tomam PHT desenvolvam

significativas alterações gengivais (MODÉER et al., 2000). Sendo a PHT o anticonvulsivante mais relatado na literatura como droga que afeta diretamente os tecidos periodontais (SOUZA et al., 2009).

O objetivo deste trabalho é demonstrar através de um relato de caso clínico os aspectos clínicos do CG, associada ao uso da PHT.

Revisão de literatura

No CG induzido por PHT a incidência e a gravidade é maior na superfície vestibular superior e inferior dentes anteriores (MARSHALL & BARTOLD, 1998). O CG induzido por PHT pode ocorrer precocemente no prazo de três meses do uso de drogas e pode atingir um estado de equilíbrio, muitas vezes dentro do primeiro ano do início da medicação (SEYMOUR et al., 2000). O CG induzido por PHT parece ser mais frequente em crianças e adolescentes, mas não há diferença em sua incidência em relação ao sexo ou grupos étnicos (LIN et al., 2007).

Segundo Hassesian et al. (2003), a instalação do CG em indivíduos suscetíveis se instala gradativamente. A doença é assintomática, exceto se houver inflamação capaz de provocar ulceração e alguma dor. O crescimento gengival difuso tem expressão variável, podendo cobrir todos os dentes e provocar abalamento e mobilidades destes. A hiperplasia é mais evidente nas faces vestibulares dos dentes e nos espaços interdentais. A cor da gengiva varia entre normal e hiperemiada.

O CG inicia-se geralmente do primeiro ao terceiro mês da terapia com a droga, aumentando durante os próximos 12 a 18 meses, quando atinge seu platô (DAHLLOF et al., 1993). O CG é mais comum na face vestibular dos dentes anteriores, porém todos os segmentos da dentição podem ser afetados e a sua prevalência com o uso da PHT é de cerca de 50% dos pacientes que tomam esta droga (ANGELOPOULUS, 1972).

Trevisol-Bittencourt & Silva (1999) realizaram um estudo de *cohort* com o objetivo de avaliar os efeitos dermatológicos relacionados com o uso prolongado de PHT em mulheres. Neste estudo apresentava uma amostra de 731 pacientes estudados por 3 anos. Toda a amostra foi examinada por uma

equipe multidisciplinar composto por um neurologista, um psiquiatra, uma psicóloga, uma assistente social e uma enfermeira. Todas as pacientes que fizeram tratamento prévio com drogas antiepilépticas foram identificadas e aquelas que apresentaram problemas cosmético-dermatológicos foram separadas e a correlação foi realizada por tratamentos indicados. Após criteriosa investigação clínica, a identificação da presença de PHT como o único fator causal de relevantes transtornos estéticos foi considerado o principal critério de inclusão no estudo. Em 283 pacientes que estavam em uso de drogas antiepilépticas antes da admissão na clínica multidisciplinar de epilepsia, 61 eram mulheres que usaram PHT em regime de mono ou politerapia, em uma dosagem diária oscilante entre 100 a 300 mg diariamente. O tempo médio do uso de PHT antes da avaliação inicial era de três anos e sete meses. A idade média era 32 anos (14 a 56). A maioria da amostra, 52,46% (32 pacientes), exibia características faciais bizarras em distintos graus de severidade. Basicamente eles eram uma combinação de CG, acne e hirsutismo. A halitose secundária a sangramentos gengivais era notável na grande maioria da amostra.

O histopatológico do CG mostra aumento de colágeno, acantose epitelial com aumento das papilas delomórficas e um infiltrado infamatório crônico (BARAK et al., 1987). Neste mesmo estudo de Barak et al. (1987) não conseguiram notar diferenças na histopatologia da hiperplasia gengival medicamentosa produzida pela nifedipina e na induzida pela PHT.

Hassel et al. (1976) demonstraram que os fibroblastos dos tecidos crescidos exibem um nível de síntese proteica aproximadamente duas vezes maior que os tecidos obtidos de indivíduos-controle sem epilepsia ou com epilepsia que não tomavam PHT, mas não apresentavam hiperplasia gengival medicamentosa. Vinte por cento das proteínas sintetizadas pelos tecidos afetados era colágeno, e contra somente 11% nos controles. Esta indução na síntese proteica persistia nas células replicadas *in vitro*, mesmo na ausência do medicamento. Raramente há migração apical do epitélio juncional; por isso são criadas pseudo-bolsas profundas quando o acúmulo de tecido continua. O crescimento do tecido dificulta a higiene oral e o acúmulo

de placa confere à hiperplasia um aspecto hiperêmico, edematoso e hemorrágico. É comum a ocorrência de halitose. As crianças, os adolescentes e os adultos jovens até trinta anos são as faixas etárias mais afetadas por esta alteração (SEYMOUR et al., 1996).

Clinicamente, o CG começa na papila interdental, que aumentam em volume e altura (KANNO et al., 2008). A aparência do tecido pode variar desde um aspecto normal para um estado hiperêmico (HASSELL et al., 1991). O crescimento é lento, mas em casos mais graves, pode chegar a cobrir toda coroa do elemento dental (SEYMOUR et al., 2000). Existem poucos relatos de crescimento gengival causado por PHT em pacientes desdentados (MARTORELLI et al., 2008) e ao redor dos dentes decíduos (LIN et al., 2007). Da mesma forma, há alguns relatos de CG em áreas de implantes dentários em pacientes que tomam PHT (CHEE & JANSEN, 1994).

A análise microscópica de biópsias de tecidos oriundos de pacientes usuários de PHT revela uma composição de tecido redundante aparentemente normal ou com um aumento da quantidade de colágeno e ao número de fibroblastos. O nível de infiltrado celular inflamatório varia significativamente (BRUNET et al., 2001).

Hassel et al. (1976) demonstraram que os fibroblastos dos tecidos mais crescidos exibem um nível de síntese proteica aproximadamente duas vezes maior que os tecidos obtidos de indivíduos-controle sem epilepsia ou com epilepsia que não tomavam PHT, mas não apresentavam hiperplasia gengival medicamentosa. Vinte por cento das proteínas sintetizadas pelos tecidos afetados era colágeno, contra somente onze por cento nos controles. Esta indução na síntese protéica persistia nas células replicadas in vitro, mesmo na ausência do medicamento.

Saito et al. (1996) fizeram estudos imunistoquímicos em hiperplasia gengival medicamentosa produzida por PHT e nifedipina e sugerem que os aumentos da síntese de fator de crescimento tecidual beta, de fator de crescimento básico de fibroblastos, seus receptores e glicosaminoglicanasheparan sulfato estejam envolvidos. Guncu et al. (2006) indicam que a apresentação clínica dos tecidos gengivais hiperplasiados e inflamados está associada com fenótipos específicos de macrófagos que

expressam a citocina IL-1 beta nos tecidos ou o fator de crescimento derivado de plaquetas (PGDF). Saito et al. (1996) afirmam que a expressão da proteína p53 na HGM sugere que a patogênese desta doença esteja envolvida com alterações no DNA.

A etiopatogenia do CG associado ao uso da PHT ainda não está totalmente esclarecida, mas, muito provavelmente, ela é multifatorial. Conhecem-se alguns fatores de risco já descritos, que são difíceis de separar do efeito medicamentoso propriamente dito: o estado bucal antes da administração do medicamento, perda prematura de dentes, gengivite, geralmente associada com má educação sobre higiene bucal, presença local de biofilme bacteriano capaz de causar inflamação e de servir de reservatório das drogas, periodontite e profundidade das bolsas periodontais, suscetibilidade dos fibroblastos e ceratinócitos as drogas, número de células de Langerhans processando e apresentando antígenos, severidade da doença de base, e tempo de uso do medicamento (MARSHALL & BARTOLD, 1998).

Marshall & Bartold, 1998 afirmam que um prolongado controle do biofilme dental e a remoção cirúrgica da hiperplasia resultam em progresso satisfatório sem a necessidade de descontinuar o uso da PHT. O controle dos fatores bucais locais é imprescindível. Não se sabendo nunca a priori quem desenvolverá ou não hiperplasia gengival medicamentosa, parece-nos razoável que o paciente deve ser enviado ao cirurgião-dentista, antes de iniciar o tratamento medicamentoso ou o mais breve possível, que começará pelo tratamento periodontal básico e pelas instruções ao paciente sobre os cuidados com a higiene bucal, associados ou não a antissépticos. Se, apesar disto ocorrer a hiperplasia gengival medicamentosa, aquele profissional ainda programará a raspagem, curetagem e polimento dental e periodontal, antes de iniciar a remoção das hiperplasias que poderá ou não ser necessária. Este procedimento, entretanto, será inevitável se o paciente se apresentar no consultório odontológico com hiperplasia gengival medicamentosa exuberante.

A instituição de um programa rígido de controle de placa antes do início do tratamento com a droga, pode resultar em diminuição tanto da incidência quanto da

severidade do CG (MARSHALL & BARTOLD, 1998). A PHT é um ácido fraco de baixa solubilidade. Seu principal metabólito é o 5-parahidroxifenil-5-fenilhidantoína (p-HPPH), presente no sangue, na saliva e no tecido gengival. É o medicamento de escolha para o tratamento da epilepsia e outras desordens convulsivas, podendo ser usada também em alguns casos de depressão. É a única entre as drogas anticonvulsivantes que afeta diretamente os tecidos periodontais. A incidência de hiperplasia gengival em pacientes que tomam outras drogas anticonvulsivantes como o valproato de sódio, carbamazepina e barbitúricos é bastante rara (WOODBURY, 1980). A PHT exerce suas propriedades anticonvulsivantes pela estabilização das membranas das células nervosas à ação do sódio, potássio e íons cálcio (WOODBURY, 1980).

Muitos estudos correlacionar a dose de PHT com a gravidade do CG (GUNCU et al., 2006, MCLAUGHLIN et al., 1995, MARAKOGLU et al., 2004). Alguns trabalhos sugerem uma possível relação positiva uma vez que a redução nos resultados das doses prescritas de PHT no melhoramento da gravidade do CG (GUNCU et al., 2006). Outra evidência é que os pacientes que apresentam mais extensas lesões gengivais apresentam maiores níveis séricos de PHT, quando comparados com aqueles sem CG (GUNCU et al., 2006, YAMADA et al., 2001). Em contraste, alguns relatórios não mostraram correlação entre a dose diária a PHT, a duração do tratamento e da gravidade do CG (PENARROCHA-DIAGO et al., 1990, KAMALI et al., 1999). Da mesma forma, alguns estudos que investigaram os níveis de fenitoína no fluido gengival de pacientes epiléticos não foram capazes de detectar qualquer diferença significativa entre os grupos de controle e CG (GUNCU et al. 2006, MCLAUGHLIN et al., 1995).

Tendo em conta estes resultados controversos, deve-se procurar outra explicação para CG além dos níveis crescentes de circulação de drogas. Outras teorias são baseadas na hipótese de uma resposta do tecido diferenciado a PHT, que seria ligada a fatores genéticos e ambientais (AFONSO et al., 2003).

Relato de caso

Paciente do sexo masculino, melanoderma, com 17 anos de idade, compareceu à Clínica Integrada do Curso de Odontologia da União Educacional do Planalto Central (FACIPLAC) e assinou termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) padrão FACIPLAC, sendo encaminhado para realizar procedimento cirúrgico de gengivectomia. Ao exame clínico verificou-se a presença de todos os elementos dos arcos dentários, sendo constatado o CG generalizado na área dentada e significativo acúmulo de placa e de matéria alba, principalmente ao redor dos *brackets* ortodônticos, há também indicativos de que o paciente trata-se de um respirador bucal. O aspecto lobulado da gengiva sugeria as papilas interdentes com aumento do volume, formando massas teciduais de consistência firme, móveis e triangulares similares aos CG induzido pelo uso de PHT, descritos na literatura (FIGURA 1).

Havia presença de sangramento gengival e profundidades de maiores ou iguais a 5mm (FIGURA 1). No exame radiográfico a reabsorções ósseas horizontais e verticais eram menores que 5% e em áreas restritas. Na anamnese foi relatado que o paciente fazia uso da droga antiepilética PHT, e apresenta dificuldade de locomoção e coordenação no lado direito do corpo. Foi solicitado parecer médico para o detalhamento das condições sistêmicas do paciente. O paciente utilizava, ainda que de forma precária, escova multicerdas extra macia e pasta dental para higiene bucal diária. O plano de tratamento foi dividido em duas fases: a primeira associada ao controle de placa supra e subgengival e a segunda para cirurgia de secção e remodelamento gengival. Nas atividades que exigiam coordenação motora do paciente, sugeriu-se o acompanhamento de um familiar para o auxílio na execução da higiene oral. Foram recomendados, além da escova multicerdas extra macia, escova interdental e gel de digluconato de clorexidina 2%, Perioxidin®, como auxiliar no controle do biofilme. A cirurgia de recontorno gengival foi planejada em duas etapas: uma para o arco inferior (FIGURAS 2 e 3) e posteriormente o arco superior (FIGURAS 4 e 5) ambas efetuadas na clínica integrada da FACIPLAC

com intervalo de trinta dias entre elas. O material do descarte gengival da região anterossuperior foi encaminhado para biópsia e mostrou aspecto microscópico compatível com aumento do número de células, acantose e interdigitações.

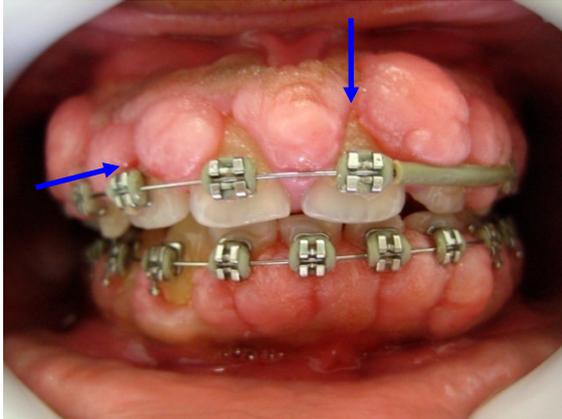


FIGURA 1 - Aspecto lobulado do CG instalado, área assinalada na seta a esquerda, com sangramento gengival provocado por meio de sonda periodontal. Na seta mais superior a áreas assinaladas ilustrando o significativo acúmulo de placa bacteriana.



FIGURA 2 – Durante a cirurgia de recontorno gengival aspecto trans cirúrgico do arco inferior.



FIGURA 3 – Aspecto clínico do recontorno gengival do arco inferior do paciente após 15 dias da realização da primeira cirurgia de gengivectomia. Observe que já se constata nova organização gengival com novo crescimento.

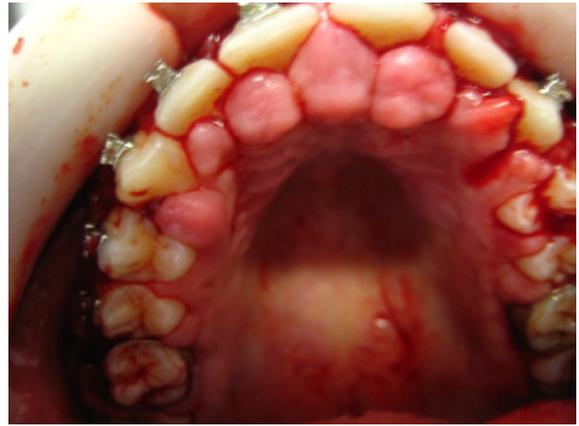


FIGURA 4 - Cirurgia de recontorno gengival arco superior.

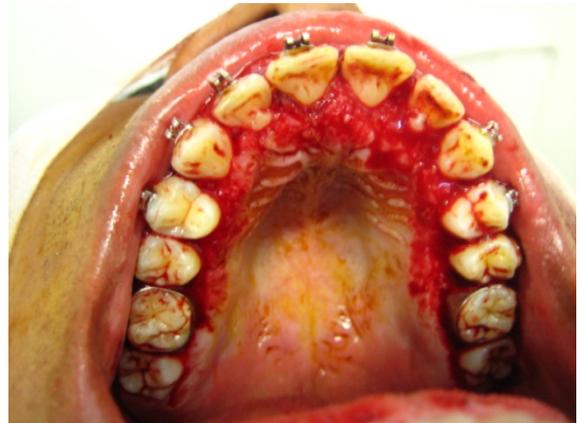


FIGURA 5 – Trans Cirúrgico da gengivectomia para recontorno gengival arco superior.

O paciente ausentou-se do tratamento de manutenção pós operatória, retornando somente seis meses após a cirurgia do arco superior e verificamos que ele apresentava novamente a instalação do CG em todas as áreas comprometidas e semelhante ao CG de antes da cirurgia, sangramento à sondagem, e acúmulo de biofilme generalizado se submetendo a nova cirurgia (FIGURAS 6 a 10).



FIGURA 6 – Condição clínica 6 meses após o primeiro tratamento cirúrgico.



FIGURA 7– Condição clínica 6 meses após o primeiro tratamento cirúrgico.



FIGURAS 8 e 9 – Segunda cirurgia de recontorno gengival arco Superior, 6 meses após o primeiro tratamento cirúrgico.



FIGURA 10 – Material utilizado na remoção dos CGs.

Discussão

Hanssel et al. (1976) relata associação direta entre o CG ao uso da PHT, sendo que grande parte dos trabalhos não encontrou uma correlação positiva entre dosagem, concentração plasmática e salivar da PHT, e o volume ou presença do CG, sugerindo assim variações na susceptibilidade individual (MARSHAL & BARTOLD, 1999).

Segundo Seymour et al.,(1996) existe uma correlação positiva entre a presença de placa bacteriana, cálculo, e inflamação gengival com a severidade do CG. Penarrocha-Diogo et al. (1990), observaram em 50% dos pacientes uma correlação positiva entre CG com índice de placa, inflamação gengival, calculo e profundidade de sondagem.

Os países em desenvolvimento são os que aparentemente apresentam taxas mais elevadas de epilepsia, no Brasil apesar da inexistência de estudos epidemiológicos adequados envolvendo as diferentes regiões sócio econômicas, estima-se que cerca de 1 a 2% da população seja acometida por esse transtorno. (MARSHALL & BARTOLD, 1998; TREVISOL-BITTENCOURT & SILVA, 1999).

Em um estudo realizado por Trevisol-Bittencourt & Silva (1999) enfatizaram a concordância com o uso da PHT por ser a droga antiepiléptica de mais fácil acesso, sendo comum a sua prescrição como droga de primeira escolha devido também ao baixo custo. Trevisol-Bittencourt. & Silva (1999) relata também que todas as drogas antiepilépticas apresentam o inconveniente de provocar efeitos desagradáveis nos seus usuários e neste aspecto, nenhuma delas poderá ser considerada segura. Ainda, Trevisol-Bittencourt. & Silva (1999) demonstrou que ao contrário de alguns transtornos que costumam regredir com a supressão do agente desencadeador, os efeitos colaterais desagradáveis como hirsutismo, que descreve o aparecimento exagerado de pêlos pelo corpo, embrutecimento facial e hiperplasia gengival, não desapareceram com o tempo. A face grosseiramente embrutecida somavam-se os efeitos do CG e suas consequências óbvias: dentes naturais sendo ocultos por uma avassaladora gengiva que sangrava ao menor toque seja por simples movimentos de mastigação ou pela escovação. A halitose se

tornou evidenciado na maioria destas pacientes. Por estas razões, concluiu que excetuando as situações de emergência, PHT não deve ser usada como primeira opção no tratamento de mulheres com epilepsia, pois geralmente os efeitos dermatológicos são mais incapacitantes socialmente que a própria síndrome epiléptica.

Para Souza et al. (2009) as possibilidades de tratamento para casos já instalados de CG induzido por drogas são, a substituição da droga, PHT pode ser substituída por exemplo pela carbamazepina ou pelo valproato de sódio, ressaltando que a substituição da droga fica a cargo do médico do paciente, que irá avaliar quando os efeitos sistêmicos benéficos da droga utilizada serão mais ou menos importantes do que o efeito local indesejável a nível gengival sendo essa opção de tratamento nem sempre é viável. Outra opção é a terapia periodontal conservadora, incluindo profilaxia profissional frequente, raspagem e alisamento radicular e um regime rigoroso de controle de placa pelo paciente, diminuindo assim a presença de inflamação um dos fatores predisponentes e agravantes do CG, podendo assim minimizar a necessidade de remoção cirúrgica. Podem ser utilizados bochechos com clorexidina como coadjuvantes do controle mecânico no caso de pacientes que tomam PHT e que muitas vezes apresentam limitações físicas, mentais ou emocionais, não podendo assim realizar os meios convencionais de controle de placa de maneira eficaz. Mariani et al. (1993) demonstraram que dois bochechos diários de clorexidina a 0,12% reduziram significativamente o acúmulo de placa, a

inflamação gengival e o grau de severidade do crescimento gengival induzido por drogas. Sendo como última opção para os casos em que as duas primeiras não obtiveram resultados satisfatórios ou no caso da substituição da droga não foi possível realizar-se, deve-se associar a segunda opção à eliminação cirúrgica do tecido em excesso por meio de técnicas convencionais de gengivectomia (NITTA et al., 1993).

E importante enfatizar que a recidiva é comum, principalmente em indivíduos com menos de 25 anos. Tendo como principal fator acelerador a higiene oral inadequada (AFONSO et al., 2003).

Conclusão

O CG é um dos efeitos colaterais do uso da PHT como droga anticonvulsivante, ocorrendo em uma proporção significativa dos pacientes tratados, não sendo possível prever em quais indivíduos o CG irá ocorrer. Sendo assim mostra-se importante o trabalho interprofissional onde o médico trabalhe junto ao odontólogo. Tendo o odontólogo a participação na eliminação de fatores predisponentes ao CG, como presença de placa, gengivite, e focos de infecção, e educação de higiene oral, além de um constante acompanhamento do paciente com o intuito de minimizar ou mesmo evitar a necessidade de procedimentos cirúrgicos para remoção das áreas atingidas pelo CG, desta forma garantindo um melhor convívio social, e melhor qualidade de vida aos pacientes usuários desta droga.

Gingival overgrowth associated with the use of phenytoin

Abstract

The gingival overgrowth (CG) is an important adverse effect of phenytoin therapy (PHT) that it is the most anticonvulsant drugs as reported in the literature that directly affects the periodontal tissues. The first report of a clinical case of gingival hyperplasia associated with use of PHT was demonstrated by Kimball in 1939. Affecting approximately 30% to 50% of the CG patients this is a factor that must be taken and account at the beginning and during the course of treatment with the drug. The PHT and a drug capable of modifying the response of the gingival tissues by changing inflammatory processes. The use of PHT in the presence of plaque-induced gingival inflammation favors the development or worsening of CG. This study aims to report a case of a patient with CG associated with the use of PHT and poor oral hygiene.

Descriptors: Gengivitis. Gengiva. Anticonvulsants. Gingival hyperplasia. Gengivectomy

Referências

- ANGELOPOULOUS, A. P.; GOAZ, P. W. Incidence of diphenylhydantoin gingival hyperplasia. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 34, p. 898-906, jun, 1972.
- AFONSO M, De OLIVEIRA BELLO V, SHYBLI, J, SPOSTO, MR. Cyclosporin A-induced gingival overgrowth in renal transplant patients. **J Periodontol**. v. 74, p. 51-56, 2003;
- BARAK, S.; ENGELBERG, I. S.; HISS, J. Gingival hyperplasia caused by nifedipine. Histopathologic findings. **J Periodontol**; v. 58, p. 639-42, 1987.
- BRUNET, L.; MIRANDA, J.; ROSET, P.; BERINI, L.; FARRÉ, M.; MENDIETA, C. Prevalence and risk of gingival enlargement in patients treated with anticonvulsant drugs. **The European Journal of Clinical Investigation**, v. 31, p. 781-788, set, 2001.
- CHEE W. W.; JANSEN C. E. Phenytoin hyperplasia occurring in relation to titanium implants: a clinical report. **Int J Oral Maxillofacimpl**, v. 9, p. 107-109, set, 1994.
- DAHLOF, G.; PREBER, H.; ELIASSON, S.; RYDEN, H.; KARSTEN, J.; MODEER, T. Periodontal condition of epileptic adults treated long-term with phenytoin or carbamazepine. **E. P. Medi**, v. 34, p. 960-964, mai, 1993.
- DREIZEN, S.; MCCREDIE, K. B.; KEATING, M. J.; LIMA, M. A. Malignant gingival and skin "infiltrates" in adult leukemia. **Oral Surg. Oral Med. Pathol.**, v. 55, p. 572-574, ago, 1983.
- FALCONER, D. T. Scurvy presenting with oral symptoms. **A case report. Br. Dent. J.**, v. 146, p. 313-4, jun, 1979.
- GLICKMAN, I. A. A basic classification of gingival enlargement. **J. Periodontol.**, v. 21, p. 131-139, mar, 1950.
- GUIDELINES FOR EPIDEMIOLOGIC STUDIES ON EPILEPSY. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. **Epilepsia**, v. 34, p. 592-596, 1993.
- GUNCU, G. N.; CXAGLAYAN, F.; DINCXEL, A.; BOZKURT, A.; SAYG, S.; KARABULUT, E. Plasma and gingival crevicular fluid phenytoin concentrations as risk factors for gingival overgrowth. **Journal of Periodontology**, v. 77, p. 2005-2010, 2006.
- HASSELL, T. M.; HEFTI, A. F. Drug-induced gingival overgrowth: old problem, new problem. **Critical Reviews in Oral Biology and Medicine**, v. 2, p. 103-137, jan, 1991.
- HASSELL, T. M.; PAGE, R. C.; NARAYANAN, A. S.; COOPER, C. G. Diphenylhydantoin (dilantin) gingival hyperplasia: Drug-induced abnormality of connective tissue. **Proceedings of the National Academy of Sciences PNA**, v. 73, p. 2909-2912, 1976.
- HASSESIAN, A.; MARCUCCI, G.; GUIMARÃES, JÚNIOR J. Frequência da hiperplasia gengival medicamentosa em 48 pacientes tratados com nifedipina. **Revista Abo Nacional (Rio de Janeiro)**, v. 11, p. 28-32, nov, 2003.
- KAMALI, F.; MCLAUGHLIN, W. S.; BALL, D. E.; SEYMOUR, R. A. The effect of multiple anticonvulsant therapy on the expression of phenytoin-induced gingival overgrowth. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 26, n. 12, p. 802-805, dez, 1999.
- KANNO, C. M.; OLIVEIRA, J. A.; GARCIA, J. F.; CASTRO, A. L.; CRIVELINI, M. M. Effects of cyclosporin, phenytoin, and nifedipine on the synthesis and degradation of gingival collagen in tufted capuchin monkeys (*Cebus apella*): histochemical and mmp-1 and -2 and collagen i gene expression analyses. **Journal of Periodontology**, v. 79, n. 1, p. 114-122, Jan, 2008.
- KIMBALL, C. P. The treatment of epilepsy with sodium diphenylhydantoin. **J Ame Med Assoc**, v. 112, n. 2, p. 1244-1246, fev, 1939.
- LIN, K.; GUILHOTO, L. M.; YACUBIAN, E. M. T. Drug-induced gingival enlargement—part II. Antiepileptic drugs: not only phenytoin is involved. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, p. 13, v. 2, p. 83-88, fev, 2007.
- MARAKOGLU, I.; GURSOY, U. K.; CAKMAK, H.; MARAKOGLU, K. Phenytoin-induced gingival overgrowth in un-cooperated epilepsy patients. **Yonsei Medical Journal**, v. 45 n. 2 p.337-340, fev, 2004.
- MARIANI, G.; CALASTRINI, C.; CARINCI, F.; MARZOLA, R.; CALURA, G. Ultrastructural features of cyclosporine A-induced gingival hyperplasia. **J Periodontol.**, v. 64, p. 1092-1097, out, 1993.
- MARSHALL, P. M.; BORTOLD, P. M.; Medication induced gingival overgrowth. **Oral Dis.**, v. 4, p. 130-151, set, 1998.
- MARSHALL, R. I.; BARTOLD P. M.; A clinical review of drug-induced gingival overgrowths. **The Australian Dental Journal**, v. 44, n. 4, p. 219-232, abr, 1999.
- MARTORELLI, S. B. F.; ANDRADE, F. B. M.; MARTORELLI, F. O.; MARINHO, E. V.; MELO, J. F.; SILVA, A. C. L. Atypical gingival overgrowth phenytoin-induced - a case report. **International Journal of Dentistry**, v. 7, p. 69-72, jul, 2008.
- MCLAUGHLIN, W. S.; BALL, D. E.; SEYMOUR, R. A.; KAMALI, F.; WHITE, K. The pharmacokinetics of phenytoin in gingival crevicular fluid and plasma in relation to gingival overgrowth. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 22, p. 942-945, dez, 1995.
- MCLEOD DE, STOECKEL D, CONTRERAS J, REYES E. Severe postpartum gingival enlargement. **Journal of Periodontology**, v. 80, p. 1365-1369, ago, 2009.
- MODÉER, T.; DOMEIJ, H.; ANDURÉN, I.; MUSTAFA, M.; BRUNIUS, G. Effect of phenytoin on the production of interleukin-6 and interleukin-8 in human gingival fibroblasts. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 29, p. 491-499, out, 2000.
- NAVARRO, C. M. Efeitos da CsA sobre a síntese de proteínas de matriz extracelular de fibroblastos de gengiva normal e de portadores de fibromatose gengival hereditária., 1995. 112 p. Tese (Doutorado em Biologia e Patologia Bucodental) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual de Campinas. Piracicaba, SP, 1995.
- NITTA, H.; KAMEYAMA, Y.; ISHIKAWA, I. Unusual gingival enlargement with rapidly progressive periodontitis. Report of a case. **J. Periodontol.**, v. 64, p. 1008-12, mar, 1993.
- PENARROCHA-DIAGO, M.; BAGAN-SEBASTIAN; VERA-SEMPERE, F. Diphenylhydantoin-induced gingival overgrowth in man; a clinico-pathological study. **J. Periodontol**, v. 61, n.9, p. 571-574, set, 1990.
- SAITO, K.; MORI, S.; IWAKURA, M.; SAKAMOTO, S. Immunohistochemical localization of transforming growth factor beta, basic fibroblast growth factor and heparansulphate glycosaminoglycan in gingival hyperplasia induced by nifedipine and phenytoin. **J Periodontol Res**, v. 31, p. 545-55, 1996.
- SAITO, K.; MORI, S.; TANDA, N.; SAKAMOTO, S. Expression of p53 protein and Ki-67 antigen in gingival hyperplasia induced by nifedipine and phenytoin. **Journal of Periodontology**, v. 70, n. 6, p. 581-586, jul, 1999.
- SEYMOUR, R. A.; THOMASON J. M.; ELLIS J. S. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. **J Clin Periodontol**, v. 23, p. 165-75, jan, 1996.
- SEYMOUR, R. A.; ELLIS, J. S.; THOMASON, J. M. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. **J Clin Periodontol**, v. 27, n. 4, p. 217-223, abr, 2000.
- SHAFER, W. G.; HINE, M. K.; LEVY, B. M.; TOMICH, C. E. Doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos. IN **Tratado de patologia bucal**. 4ª ed. Guanabara Koogan, Cap. 14, p. 714-28, 1987.
- SOGA, Y.; NISHIMURA, F.; OHTSUKA, Y.; et al. CYP2C polymorphisms, phenytoin metabolism and gingival overgrowth in epileptic subjects. **Life Sciences**, v. 74, p. 827-834, jul, 2004.
- SOUZA, D. F.; CHIAPINOTTO, G. A.; MARTOS, J. Indução de hiperplasia gengival associada ao uso de bloqueadores do canal de cálcio. **Rev Sul-Bras Odontol**, v. 6, p. 447-53, abr, 2009.
- TRACKMAN, P. C.; KANTARCI, A. Connective tissue metabolism and gingival overgrowth. **Critical Review Oral**

- Biologand Medicine**, v. 15, p. 165–175, mar, 2004.
38. TREVISOL-BITTENCOURT, P. C.; SILVA, V. R. Fenitoína como primeira opção em mulheres com epilepsia?. **Arq Neuropsiquiatr (SP)**, v. 57(3-B), p. 784-786, 1999.
39. WOODBURY, J.K.; PENRY & C.E. PIPPINGER. Phenobarbital: absorption, distribution and excretion. **Antiepileptic Drugs**. Raven Press, New York, p. 309, 1980.
40. YAMADA, H.; NISHIMURA, F.; FURUNO, K.; et al. Serum phenytoin concentration and IgG antibody titre to periodontal bacteria in patients with phenytoin-induced gingival overgrowth. **Journal of the International Academy of Periodontology**, v. 3, n. 2, p. 42–47, fev, 2001.
41. YUROSKO, J. J.; WALL, T. M.; VOPAL, J. J.; GOSSMAN, J. R. Clinicopathological conference. Case 20, part 2. Idiopathic gingival fibromatosis. **J Oral Surg.**, v. 35, p. 907-908, jan 1977.