

# REPERCUSSÕES ORAIS DO USO CRÔNICO DE MEDICAMENTOS SISTÊMICOS

*Data de submissão: 24/02/2023*

*Data de aceite: 02/05/2023*

### **Ranna Karine de Oliveira Costa Barros**

Centro Universitário Cesmac  
Maceió – AL  
<http://lattes.cnpq.br/2421049327487012>

### **Letícia Braga Peixoto**

Centro Universitário Cesmac  
Maceió – AL  
<http://lattes.cnpq.br/0588745810745378>

### **Emilly Shayanny da Silva Pereira Lessa**

Centro Universitário Cesmac  
Maceió – AL  
<http://lattes.cnpq.br/7390009172934860>

### **Thamyres Cavalcante Costa**

Universidade Federal de Alagoas – UFAL  
Maceió – AL  
<https://lattes.cnpq.br/2252241558020149>

### **Maísa Carla Lins Moura**

Universidade Federal de Alagoas – UFAL  
Maceió – AL  
<http://lattes.cnpq.br/2444188482190588>

### **Fernanda Braga Peixoto**

Centro Universitário Cesmac  
Maceió – AL  
<http://lattes.cnpq.br/8371025695138471>

### **Luiz Alexandre Moura Penteadó**

Centro Universitário Cesmac  
Maceió – AL  
<http://lattes.cnpq.br/7239591535113666>

### **Marcílio Otávio Brandão Peixoto**

Centro Universitário Cesmac  
Maceió – AL  
<http://lattes.cnpq.br/4726050478740457>

**RESUMO:** O enfrentamento das reações adversas a medicamentos (RAM) é importante para a prática clínica dos profissionais da saúde. Diversas drogas de uso sistêmico causam repercussões na cavidade oral e saber reconhecê-las é relevante para o seu correto tratamento. Entretanto, profissionais de saúde, inclusive cirurgiões-dentistas, enfrentam dificuldades para reconhecer a causalidade entre algumas manifestações orais e o uso de medicamentos resultando em possíveis desfechos clínicos desfavoráveis para o paciente. Assim, esse trabalho objetivou analisar e destacar as principais manifestações orais resultantes do uso de medicamentos sistêmicos, bem como suas características e as possibilidades de prevenção e adequado tratamento. Trata-se

de uma revisão de literatura realizada por meio do uso de bases de dados como SciELO e PubMed, além de livros textos de referência na área de Patologia Oral e Farmacologia. Verificou-se que diversos fármacos de uso sistêmico podem produzir reações adversas significativas na cavidade oral, sendo as mais frequentes: a hiperplasia gengival, decorrente da interrupção na degradação intracelular normal do colágeno causada pelo uso prolongado de anticonvulsantes, imunossupressores e anti-hipertensivos bloqueadores de canais de cálcio; a mucosite oral, decorrente da ação citotóxica e indução de morte celular relacionada ao uso de quimioterápicos; o eritema multiforme, caracterizado como uma desordem imunológica mucocutânea, bolhosa e ulcerativa, ligado a reações de hipersensibilidade proveniente do uso de anti-inflamatórios não esteroidais, anticonvulsantes e alguns antibacterianos; a hipossalivação, resultante de alterações na inervação autonômica das glândulas salivares relacionadas ao uso de anticolinérgicos, antidepressivos, ansiolíticos, diuréticos, anti-hipertensivos e anti-histamínicos; e a osteonecrose dos maxilares, provocada pelo uso de bisfosfonatos e alguns antiangiogênicos. Pode-se, por fim, considerar que diversas reações adversas localizadas na cavidade oral podem ser observadas em pacientes durante o uso crônico de medicamentos sistêmicos, sendo importante que o Cirurgião-dentista esteja apto a identificá-las para que a melhor conduta terapêutica possa ser racionalmente implementada.

**PALAVRAS-CHAVE:** Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos; Hiperplasia Gengival; Estomatite; Eritema Multiforme; Osteonecrose da Arcada Osseodentária por Bisfosfonatos.

## ORAL REPERCUSSIONS OF THE CHRONIC USE OF SYSTEMIC DRUGS

**ABSTRACT:** Dealing with adverse drug reactions (ADRs) is important for the clinical practice of health professionals. Several drugs for systemic use can cause repercussions in the oral cavity and knowing how to recognize them is important for their correct treatment. However, health professionals, including dentists, face difficulties in recognizing the relation between some oral manifestations and the use of medications, resulting in some possible bad clinical outcomes for the patient. Thus, this study aimed to analyze and highlight the main oral manifestations resulted from the use of systemic medications, as well as their characteristics and possibilities for prevention and adequate treatment. This is a literature review carried out using databases such as SciELO and PubMed, in addition to reference textbooks in the field of Oral Pathology and Pharmacology. It was verified that several drugs for systemic use can produce significant adverse reactions in the oral cavity, the most frequent being: gingival hyperplasia, resulting from the interruption in the normal intracellular degradation of collagen caused by the prolonged use of anticonvulsants, immunosuppressants and antihypertensive drugs that block calcium channels; oral mucositis, resulting from the cytotoxic action and induction of cell death related to the use of chemotherapy drugs; erythema multiforme, characterized as a mucocutaneous, bullous and ulcerative immunological disorder, linked to hypersensitivity reactions resulting from the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, anticonvulsants and some antibacterials; hyposalivation, resulting from alterations in the autonomic innervation of the salivary glands related to the use of anticholinergics, antidepressants, anxiolytics, diuretics, antihypertensives and antihistamines; and osteonecrosis of the mandible, caused by the use of bisphosphonates and some antiangiogenics. Finally, it can be considered that several adverse reactions located in the oral cavity can be observed in patients during the

chronic use of systemic medications, and it is important that the dentist is able to identify them to choose the best therapeutic approach.

**KEYWORDS:** Drug-Related Adverse Reactions; Gingival Hyperplasia; Stomatitis; Erythema Multiforme; Osteonecrosis of the Osseodental Arca by Bisphosphonates.

## 1 | INTRODUÇÃO

Ao longo da evolução humana, medicamentos de diversas naturezas e finalidades foram descobertos, podendo ser utilizados com o intuito de controlar, prevenir ou tratar problemas de saúde, tornando-se pilares de inúmeras terapias e profilaxias (PIRES *et al.*, 2017). Aliado a tal fato, intensificaram-se a possibilidade de reações adversas, as quais são definidas como uma resposta nociva e não intencional decorrente do uso de um medicamento em doses normalmente utilizadas. Tais respostas podem se manifestar em diversos órgãos ou sistemas e dependem tanto de fatores individuais, como os genéticos, como alguns decorrentes do ambiente onde o indivíduo está inserido (EMERICK *et al.*, 2014).

Reações adversas a medicamentos (RAM) são problemas corriqueiramente observados durante a atenção clínica de profissionais de saúde, podendo variar em gravidade, desde situações leves e passageiras, até manifestações clínicas que podem requerer hospitalização e agravar a morbimortalidade dos pacientes acometidos (LOUREIRO *et al.*, 2004; BRASIL, 2020).

Nesse sentido, pode-se esperar que diante o surgimento de alguma reação adversa haja risco da piora, tanto na relação do paciente com os profissionais assistentes, assim como na qualidade de vida e no prognóstico da situação clínica primária, o que torna imprescindível a capacitação de profissionais para reconhecer adequadamente e rapidamente enfrentá-las (MACHADO; SANTOS, 2015).

É válido ressaltar que a cavidade oral é local de acometimento de diversos tipos de RAM, sendo necessária a edificação de uma eficaz anamnese e minucioso exame físico, a fim de descartar ou confirmar determinada relação causal entre sinais e sintomas com o uso de medicamentos (PIRES *et al.*, 2017).

No entanto, profissionais de saúde, inclusive Cirurgiões-dentistas, tem dificuldade em reconhecer a causalidade entre algumas manifestações orais e o uso de medicamentos, o que torna desafiador confirmar tais efeitos como RAM e, conseqüentemente, resultando em possíveis desfechos clínicos desfavoráveis para o paciente. Nesse sentido, mostrou-se necessário a compilação das informações disponíveis para servir como base de consulta desses profissionais, por isso o objetivo deste trabalho é destacar as principais manifestações orais decorrentes do uso de medicamentos, estabelecendo as características para diagnóstico e as possibilidades de prevenção e adequado tratamento.

## 2 | METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura científica realizada através de periódicos disponíveis em bases de dados como PubMed e SciELO, além de livros textos de referência na área de Patologia Oral e Farmacologia. Em uma primeira seleção, foram aplicados como descritores do BIREME os termos “mucosa oral”, “patologia bucal”, “efeitos adversos”, “administração oral”, utilizando operadores booleanos (and e or) para combiná-los. Aqueles considerados como correlacionados aos objetivos propostos foram lidos na íntegra e extraídas as informações de interesse quanto a RAM.

Após análise do material, os resultados foram compilados e comparados de maneira crítica. Diante das RAM mais frequentemente relatadas nos artigos foi feita uma segunda seleção nas bases de dados, utilizando-se, como palavra-chave, a própria situação clínica, quais sejam, “crescimento gengival”, “hipossalivação”, “eritema multiforme”, “mucosite oral” e “osteonecrose relacionada ao uso de medicamentos”, combinadas ou não com os descritores já previamente utilizados.

A busca dos trabalhos para a revisão foi feita em língua inglesa e portuguesa, considerando publicações dos últimos 20 anos.

Para exemplificar os representantes dos grupos farmacológicos relacionados a cada possível reação adversa na cavidade oral optou-se em utilizar a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME (BRASIL, 2020). Quando foi necessário recolher informações a respeito de algum desses medicamentos, utilizou-se as informações constantes de suas bulas profissionais disponíveis na página Bulário ANVISA no endereço <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>> (acesso feito em janeiro a dezembro de 2022).

## 3 | REVISÃO DE LITERATURA

A possibilidade de um fármaco causar reações adversas depende de fatores como constituição genética, idade e condições preexistentes. Os fatores genéticos podem determinar características individuais no metabolismo do fármaco, na atividade dos receptores ou nos mecanismos de reparo tecidual. Já a idade e algumas condições clínicas preexistentes podem alterar o perfil farmacocinético de maneira particular, o que aumenta a tendência para ocorrência de RAM (GOLAN *et al.*, 2014).

O mecanismo para a ocorrência das RAM é vasto, existindo até a possibilidade de algumas serem denominadas como respostas idiossincrásicas, quando o exato mecanismo ainda permanece desconhecido. No entanto, mais frequentemente, as RAM podem ocorrer quando: a) o fármaco se liga ao seu alvo-receptor pretendido, porém em concentração inapropriada, com cinética subótima ou no tecido incorreto; b) quando o fármaco faz ligação a um receptor não pretendido, ou seja, fora do alvo; c) por eventos imunomediados, como em casos de reações alérgicas resultantes de sensibilizações prévias; ou, d) devido a produção de metabólitos tóxicos decorrentes do processo de biotransformação do fármaco

(GOLAN *et al.*, 2014; BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2018).

Dessa forma, percebe-se que a ocorrência de RAM possa ser relacionada diretamente a dose utilizada ou não, relacionada ao tempo ou suspensão de uso ou até ocorrerem de forma tardia (LOUREIRO *et al.*, 2004; BRASIL, 2020).

Na cavidade oral, o tecido periodontal é um dos mais frequentemente acometidos por RAM. Uma situação frequentemente observada e amplamente documentada é o crescimento gengival associada ao uso de medicamentos, que de acordo com Neville *et al.* (2021) é caracterizada pelo crescimento anormal dos tecidos gengivais devido ao acúmulo de matriz extracelular na região, principalmente de colágeno.

Acredita-se que esse crescimento ocorra em razão da interrupção na degradação intracelular normal do colágeno, alterando a remodelação fisiológica contínua nessa região. A patogênese dessa condição é multifatorial, podendo envolver também fatores genéticos, higiene bucal, inflamação gengival, idade, sexo, duração da terapia e concentração da droga utilizada. É, portanto, importante destacar que apesar do biofilme dental não ser um fator causal direto para esse crescimento, seu adequado controle pode minorar a ocorrência da condição (GUSMÃO *et al.*, 2009; NAKIB; ASHARAFI, 2011).

O crescimento gengival é um problema periodontal importante, tanto em relação a estética quanto em relação ao conforto e funcionalidade. Seu diagnóstico definitivo pode ser feito por qualquer Cirurgião-dentista, principalmente porque o aumento observado não é comum em doenças periodontais de origem bacteriana. Clinicamente, esse crescimento induzido por medicamentos começa na região interdental a partir de 1 até 3 meses do início do uso da droga, e pode aparecer nas regiões anteriores e posteriores da coroa dentária (sendo mais intensa na região anterior). Nenhum crescimento pode ser observado em regiões edêntulas (GUSMÃO *et al.*, 2009; DEVECI *et al.*, 2021).

O crescimento gengival de origem medicamentosa tem sido relacionado sobretudo, ao uso de três classes de drogas (SILVA; GOMES; MARTOS, 2020), quais sejam: a) os anticonvulsivantes, implementados para a prevenção ou tratamento de crises epilêpticas, bem como, após traumatismo, neurocirurgia ou em pacientes com tumor cerebral, tratamento de dor neuropática, transtorno de ansiedade e de bipolaridade (FORD, 2019); b) os imunossupressores, principalmente utilizados em pacientes submetidos a transplantes de órgãos para evitar rejeição, ou utilizados no combate de doenças autoimunes como a psoríase, artrite reumatoide, esclerose múltipla, doença de Crohn e colite ulcerativa (WHALEN; FINKELL; PANAVELIL, 2016); e c) anti-hipertensivos pertencentes ao grupo dos bloqueadores de canais de cálcio (FORD, 2019).

O tratamento do crescimento gengival medicamentoso varia em cada caso, porém, é sempre indicada a raspagem e alisamento radicular com posterior instrução ao paciente para o maior controle e cuidado com sua higiene oral. Se essas medidas iniciais não se mostrarem efetivas, é necessário avaliar se há possibilidade de modificar o medicamento. Se a substituição não for possível, ou até mesmo se foi efetivada, mas não

resultou em regressão total, opta-se pelo remodelamento cirúrgico gengival (DE SOUZA; CHIAPINOTTO; MARTOS, 2009).

Outra reação adversa de acometimento na cavidade oral frequentemente observada é a mucosite oral, que se caracteriza pela inflamação ou irritação na mucosa oral e é uma condição bastante debilitante, representando, portanto, importante situação clínica, pois seu correto diagnóstico e tratamento está diretamente ligado à melhora da qualidade de vida e restabelecimento da saúde do acometido, bem como, ao sucesso de algumas terapias, como as antineoplásicas, p.ex. (NEVILLE *et al.*, 2021; MARINHO *et al.*, 2021).

O desenvolvimento dessa doença está mais intimamente relacionado à modalidade primária básica implementada no tratamento de câncer, a quimioterapia. Muitos fármacos utilizados nesse tipo de abordagem terapêutica atuam na fase mitótica das células neoplásicas a partir da ação citotóxica e indução de morte celular. Nesse sentido, a agressão e consequente diminuição da renovação das células na camada basal do epitélio pode resultar em atrofia e/ou ulceração na mucosa bucal seguido de inflamação. Fatores como tipo e o grau de malignidade do tumor, e ainda a dose dos medicamentos e a duração do tratamento, são determinantes para a severidade das complicações bucais (DE ARAUJO *et al.*, 2015).

A mucosite oral (MO) é definida como uma inflamação aguda e dolorosa que a depender da fase em que se encontre também apresenta diferentes aspectos clínicos, indo de acordo com a Organização Mundial de Saúde de um grau zero, com ausências de lesões, até um grau quatro onde existe presença de úlceras, não sendo possível ingerir alimentos sólidos nem líquidos (WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.*, 1979; FIGUEIREDO *et al.*, 2013). Após o início da cascata imunológica, na chamada fase de sinalização e amplificação, o indivíduo apresentará lesões semelhantes a um eritema. Posteriormente, na fase de ulceração, estas lesões se desenvolverão para úlceras que estarão espalhadas por toda mucosa. A mucosa labial, borda lateral e ventre de língua, assoalho da boca, mucosa jugal e palato mole são os sítios acometidos com mais frequência. Percebe-se então que a mucosa queratinizada normalmente não está envolvida (CURRA *et al.*, 2013).

A MO afeta aproximadamente 20 a 40% dos pacientes que recebem quimioterapia convencional e 80% dos que recebem altas doses antes do transplante de células-tronco (NEVILLE *et al.*, 2021). Por apresentar sintomatologia dolorosa, frequentemente modifica o comportamento alimentar rotineiro dos acometidos, gerando dificuldades para engolir, comer, beber e falar. Tamanho são o desconforto e sofrimento que alguns desses indivíduos desenvolvem quadros depressivos e desnutrição. Logo, a soma de todos estes inconvenientes pode resultar em um tempo de permanência ou internação hospitalar aumentado, comprometendo a sobrevivência do paciente e tornando mais oneroso os custos do tratamento (SPEZZIA, 2016; PEREIRA, 2019).

Os agentes citotóxicos intimamente associados à mucosite oral incluem: a) 5-fluoruracila, um agente quimioterápico de uso comum no tratamento de diversas

neoplasias, como o adenocarcinoma gástrico, adenocarcinoma pancreático e do câncer de mama (PRINCE *et al.*, 2018); b) o metotrexato, utilizado em altas doses no tratamento de neoplasias e em baixas doses nos casos de psoríase e artrite reumatoide (DE AMORIM ROCHA *et al.*, 2020); c) o irinotecano, importante componente de regimes combinados de quimioterapia para o tratamento do câncer colorretal e câncer de pâncreas avançado (BJÖRKHEM-BERGMAN *et al.*, 2013); d) o busulfan, agente antineoplásico alquilante indicado como parte do regime antes do transplante de células-tronco para pacientes com leucemia mieloide crônica (FENG *et al.*, 2020); e, e) a melfalana, para o tratamento de mieloma múltiplo e para pacientes antes de transplantes de células-tronco (CURRA *et al.*, 2018).

O tratamento da mucosite oral requer a atuação de uma equipe multidisciplinar, que vise atingir o melhor prognóstico possível para o paciente. Nesse sentido, pode-se fazer o uso de analgésicos opioides, protocolos específicos de higiene bucal, antimicrobianos, anti-inflamatórios e/ou terapias físicas, das quais se destaca a Terapia a Laser de Baixa Intensidade (TLBI) (ANSCHAU *et al.*, 2019). Posto isto, deve-se ressaltar a importância da atuação do Cirurgião-dentista na equipe multidisciplinar de oncologia, contribuindo na prevenção, diagnóstico precoce e tratamento desta condição, além de melhorar a qualidade de vida do paciente e, portanto, o seguimento do tratamento quimioterápico (VELTEN; ZANDONADE; MIOTTO, 2017).

Outra patologia que pode ser observada tanto na mucosa oral quanto na pele é o eritema multiforme (EM), que é o termo utilizado para designar uma desordem imunológica mucocutânea, bolhosa e ulcerativa, podendo surgir com uma ampla gama de manifestações clínicas que variam de leves (EM menor), quando apenas a pele ou a mucosa oral está envolvida; até formas progressivas e agressivas (Síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica), quando além da pele, pelo menos, dois sítios de mucosa estão envolvidos (NEVILLE *et al.*, 2021).

Apesar de seus mecanismos patogênicos precisos não serem claros (NEVILLE *et al.*, 2021), a exposição a fármacos tem forte ligação a ocorrência desta manifestação (LERCH *et al.*, 2018). Maker *et al.* (2019) relataram que a patogênese está ligada a uma reação de hipersensibilidade rara do tipo IVc amplamente impulsionada por células T CD8+ citotóxicas e células *natural killer* (NK), que induzem apoptose ou necrose dos queratinócitos causando a necrose epidérmica, achado clínico característico associado a essas condições.

Clinicamente, as lesões de eritema multiforme começam como pápulas rosa ou vermelhas, que frequentemente se tornam placas que podem causar queimação ou urticária. As lesões da mucosa estão presentes em 25% a 60% dos pacientes com a doença, sendo os sinais prodrômicos febre e mal-estar sintomas comuns em indivíduos com envolvimento da mesma (TRAYES; LOVE; STUDDIFORD, 2019; NEVILLE *et al.*, 2021). O EM em mucosa pode ser muito doloroso, afetando o bem-estar e qualidade de

vida do paciente. Sendo assim, o Cirurgião-dentista deve ser capaz de fazer um correto diagnóstico, identificando possíveis causas (como infecções prévias por HSV, *M. pneumoniae* ou uso de medicamentos) e dirigindo assim para o correto tratamento.

Muitos medicamentos têm sido associados ao surgimento do EM, sendo os mais comuns: a) o grupo dos anti-inflamatórios não-esteroides, fármacos que minimizam os sintomas comuns da inflamação (dor, calor, rubor e edema), além de possuírem potente atividade analgésica e antipirética (BACCHI *et al.*, 2012); b) os anticonvulsivantes, utilizados em pacientes com epilepsia, em particular, crianças e adolescentes (ABOU-KHALIL, 2019); e c) os antibacterianos, em especial, dos grupos das sulfonamidas, penicilinas, macrolídeos e tetraciclina, que são utilizados para o tratamento de doenças infecciosas (DA COSTA; SILVA, 2018).

O manejo do EM dependerá da etiologia e da gravidade da doença. Se a causa estiver ligada ao uso de medicamentos deve-se interromper a medicação imediatamente. Por apresentar sintomatologia muito dolorosa, as opções de tratamento podem incluir, ainda, gel de glicocorticoides tópicos de alta potência e soluções antissépticas ou anestésicas orais. Em casos mais severos, em que existe a diminuição da capacidade de ingestão oral, deve-se indicar a hospitalização associada à administração de líquidos intravenosos e reposição de eletrólitos (TRAYES; LOVE; STUDDIFORD, 2019).

Associada também em grande frequência ao uso de medicamentos sistêmicos existe a hipossalivação, que é caracterizada pela diminuição do fluxo salivar. Essa situação apresenta-se como uma condição multifatorial, podendo ser observada em pacientes fumantes, soropositivos, desidratados, com higienização precária da cavidade bucal e com disfunção das glândulas salivares, aumentando assim o número de incidência na população e o agravamento do efeito adverso medicamentoso (NEVILLE *et al.*, 2021; FERNANDES *et al.*, 2021).

A saliva é fundamental para a manutenção da saúde bucal, uma vez que é ela que regula o pH da boca, além de apresentar componentes antimicrobianos, ser importante para lubrificação dos tecidos orais e iniciar a digestão dos alimentos através da ação da amilase, maltase e lipase. Ou seja, com sua diminuição funcional, o organismo dispõe de uma ausência de sua barreira de defesa primária, tornando-o mais propenso ao surgimento de cáries, doenças periodontais, problemas na deglutição e abrasão na hora da mastigação, afetando não só a boca em si, mas também o trato digestivo (TANASIEWICZ; HILDEBRANDT; OBERSZTYN, 2016).

A hipossalivação é multifatorial, porém sua maior incidência é medicamentosa. Diversos grupos medicamentosos são conhecidos por apresentá-la como efeito adverso, podendo ser citados: a) o grupo dos anticolinérgicos, que podem afetar os receptores muscarínicos da glândula e produzir uma diminuição na secreção salivar; b) antidepressivos e ansiolíticos, devido a ações serotoninérgicas e/ou anticolinérgicas; c) alguns diuréticos, que têm como moléculas-alvo alguns eletrólitos como sódio e potássio, presentes no

processo de produção-secreção da saliva; d) anti-hipertensivos, principalmente os inibidores da enzima conversora de angiotensina, que podem causar acúmulo da bradicinina; e, e) os anti-histamínicos antialérgicos, também devido a possíveis efeitos antimuscarínicos (MIRANDA-RIUS *et al.*, 2015).

O tratamento dessa condição consiste primariamente na redução de danos, educando o paciente a higienização adequada e sua importância, recomendando a diminuição na ingestão de comidas salgadas, ácidas e secas e, por último, frisando a importância da eliminação de agentes que agravam a condição, como uso de álcool e tabaco (TANASIEWICZ; HILDEBRANDT; OBERSZTYN, 2016).

Outro tratamento possível é a tentativa de mudança de fármaco, suspensão do uso ou a modificação da dose em consulta com o prescritor do caso primário. Ainda pode ser tentada a redução de danos através da inclusão de salivas artificiais, maior ingestão de água e balas sem açúcar para estímulo do fluxo salivar (NEVILLE *et al.*, 2021).

Provavelmente a mais severa entre as RAM que acometem a cavidade oral, a osteonecrose a medicamentos (ONM) apresenta-se de forma clínica como uma exposição dos ossos maxilares ou mandibular avascularizado em solução de continuidade à cavidade oral, podendo ser sintomática ou assintomática. A situação ficou conhecida ao ser associada ao uso de bisfosfonatos (BFs) para o tratamento da osteoporose ou de neoplasias malignas. No entanto, mais recentemente, sabe-se que a condição também possa estar relacionada ao uso de drogas antiangiogênicas (VILELA-CARVALHO, 2018).

Os agentes antiangiogênicos são fármacos prescritos para tratamento de neoplasias. Sua associação com a osteonecrose aparenta um baixo risco, o qual é aumentado ao combinar seu uso com os bisfosfonatos (NEVILLE *et al.*, 2021). Já os bisfosfonatos são fármacos antirreabsortivos utilizados para impedir a perda óssea, a partir da inibição da função dos osteoclastos (PIRES *et al.*, 2017) ao interferir nas vias de sinalização dos osteoclastos ou por indução da apoptose (VILELA-CARVALHO *et al.*, 2018).

Os BFs ligam-se aos cristais de hidroxiapatita e são depositados na matriz óssea durante anos. Isso impede a diferenciação e a atividade de osteoclastos, bem como a angiogênese. Como consequência, pode ocorrer diminuição da remodelação óssea, isquemia e necrose de tecido submetido à manipulação cirúrgica (SALES; CONCEIÇÃO, 2020). A relação entre o uso desses fármacos e seu efeito adverso pode ser observada anos após seu uso. Dessa forma, a relação causal pode ser dificultada pela diversidade de uso de medicamentos por alguns pacientes (GEGLER *et al.*, 2006).

Dentre os fatores predisponentes para o desenvolvimento da ONM, destaca-se a via de administração e tempo de uso dos BFs, a administração concomitante de outros medicamentos (principalmente corticosteroides, quimioterápicos e estrógeno) e a realização de procedimentos intrabucais (BROZOSKI *et al.*, 2012). Os sintomas podem estar associados a dor, mobilidade dentária, edema, eritema e ulceração, ou pode ocorrer de forma assintomática (DOS SANTOS *et al.*, 2020).

Segundo Vilela-Carvalho *et al.* (2018), a escolha do tratamento vai de acordo com o estágio que se encontra a ONM:

- Estágio 0: Paciente sem exposição óssea; sintomas inespecíficos e alterações radiográficas. O tratamento faz-se com orientação de higiene oral, educação do paciente, uso de analgésicos e antibióticos.
- Estágio 1: Exposição do osso necrótico ou presença de fístula; paciente assintomático; radiografia com as mesmas características do estágio 0. Tratamento com orientação de higiene, educação do paciente, uso de enxaguante bucal antibacteriano, acompanhamento clínico e uso de analgésicos.
- Estágio 2: Exposição do osso necrosado ou fístula; paciente sintomático; mobilidade dentária; com ou sem achado radiográfico (perda óssea ou reabsorção radiográficas). Tratamento com uso de enxaguante bucais antibacterianos, analgésicos e antibióticos, preferencialmente a base de penicilina.
- Estágio 3: Osso necrosado exposto ou presença de fístula; paciente sintomático e achados clínicos (exposição óssea além do osso alveolar; osteólise; comunicação nasal, entre outros.). Tratamento com enxaguante bucais antibacterianos, antibióticos preferencialmente a base de penicilina, analgésicos e abordagem cirúrgica, incluindo ressecção.

O tratamento da ONM ainda não é feito de forma padronizada universalmente. Porém, há técnicas de tratamento categorizadas em: tratamento conservador, tratamento cirúrgico e tratamentos complementares. O conservador fornece condições para cicatrização, combate à infecção e o sequestro ósseo, e inclui monitoramento da higiene oral, prescrição de enxaguante bucais antissépticos ou antibacterianos e terapia antibiótica. O tratamento cirúrgico faz a remoção do osso necrótico podendo ter intervenções como antrostomia (drenagem do seio maxilar). O tratamento complementar é associado aos outros tipos de tratamentos, como exemplos há a oxigenoterapia hiperbárica, ozonioterapia e terapia à laser. A associação dos tratamentos pode aumentar as chances de cura e favorecer a cicatrização (HOCHMULLER *et al.*, 2021).

Apesar da maior relação de RAM que afetam a cavidade oral serem com o uso prolongado de medicamentos sistêmicos, também é válido ressaltar que em alguns casos a exposição aguda a medicamentos pode predispor algumas situações de interesse clínico. Portanto, para ampliar os resultados apresentados neste trabalho, foram revisados e compilados em um quadro todos os medicamentos presentes na RENAME (BRASIL, 2020), considerando as suas indicações clínicas, suas possíveis manifestações orais, e as estratégias de abordagem terapêutica (preventivas ou curativas). Tal iniciativa visa facilitar a rápida consulta dos profissionais de saúde que podem vir a se deparar e deverão tomar medidas para o melhor enfrentamento de cada situação.

<b>FÁRMACO DOS MEDICAMENTOS DA RENAME</b>	<b>INDICAÇÃO/GRUPO FARMACOLÓGICO</b>	<b>POSSÍVEL(S) MANIFESTAÇÃO(ÕES) ORAL(S)</b>	<b>ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS</b>
Acetato de hidrocortisona	Glicocorticoide.	1) Fissuras labiais em recém-nascidos quando usado em mulheres durante o primeiro trimestre de gravidez.	1) Não o utilizar em gestantes. Medicamento de categoria de risco C.
Aciclovir	Antiviral contra <i>Herpes simplex</i> .	1) Prurido; Queimação transitória após a aplicação; Eritema; Descamação da pele; Ressecamento leve. 2) Angioedema; Dermatite de contato; Hipersensibilidade imediata.	1) Podem desenvolver tolerância com a continuidade do uso do fármaco. No entanto, a resolução só se efetiva com a suspensão do uso do medicamento. O uso de compressas frias com soro fisiológico pode aliviar a sintomatologia de contato. Dependendo da gravidade pode ser necessária a avaliação quanto a suspensão do uso. 2) Suspender o uso do medicamento. Caso necessário pode ser administrado anti-histamínico e glicocorticoides de uso sistêmico.
Acitretina	Tratamento de psoríase e distúrbios graves de ceratinização.	1) Disgeusia. 2) Estomatite e/ou Gengivite. 3) Lábios secos e/ou Xerostomia.	1) Pode desenvolver tolerância com a continuidade do uso do fármaco. No entanto, a resolução só se efetiva com a suspensão do uso do medicamento. 2) Podem desenvolver tolerância com a continuidade do uso do fármaco e desaparecem alguns dias após o término do tratamento. No entanto, a depender da gravidade do caso, podem ocasionar a suspensão do uso do medicamento, considerando a análise conjunta com o médico assistente do caso. Laserterapia de baixa potência pode ajudar na condição, assim como uso de gel de glicocorticoides tópicos de alta potência.

			<p>Necessária a educação do paciente acerca da higiene oral.</p> <p>3) Educação do paciente acerca da higiene oral. Eliminação de agentes que podem agravar as condições ou o inconveniente por elas causadas, como uso de álcool e tabaco.</p> <p>Suspensão do uso ou a modificação da dose, em consonância com o médico do paciente, a depender da gravidade de cada caso.</p> <p>Administração de saliva artificial.</p>
Albendazol	Anti-helmíntico e antiprotozoário.	1) Eritema multiforme; Síndrome de Stevens Johnson.	1) Suspender o uso do medicamento. Iniciar com gel de glicocorticoide tópico de alta potência. Pode ser necessário o uso de glicocorticoides sistêmicos. Soluções antissépticas e anestésicas orais previnem coinfeção e aliviam a sintomatologia, respectivamente.
Alendronato de sódio	Osteoporose.	1) Osteonecrose a medicamentos. 2) Síndrome de Stevens Johnson	1) Suspender o uso do medicamento. O tratamento da osteonecrose a medicamentos depende da gravidade e sintomatologia. Consultar o texto do artigo para maiores informações. 2) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.
Alfainterferona 2b	Hepatites B e C crônicas, infecções pelo papilomavírus humano, HIV, neoplasias do tecido hematopoiético e tumores sólidos.	1) Disgeusia ou Ageusia. 2) Estomatite. 3) Recorrência de quadros de herpes simples. 4) Sangramentos gengivais. 5) Secura na boca.	1) Vide o item 1 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 2 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 3) Pode ser tratada com antivirais anti-herpes vírus de uso tópico e/ou sistêmico. Pode ser

			<p>usada laserterapia de baixa potência.</p> <p>4) Educação do paciente acerca da higiene oral. Consulta ao Cirurgião-dentista para remoção de possíveis fatores locais que agravam a situação. A depender da gravidade pode necessitar suspensão do medicamento e o uso de medidas de controle físico ou químico das hemorragias.</p> <p>5) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.</p>
Alopurinol	Redução da formação de urato/ácido úrico e o controle de cálculos renais.	<p>1) Estomatite.</p> <p>2) Síndrome de Stevens Johnson.</p>	<p>1) Vide o item 2 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.</p> <p>2) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.</p>
Amoxicilina	Antibacteriano.	<p>1) Eritema multiforme; Síndrome de Stevens Johnson.</p>	<p>1) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.</p>
Amoxicilina + clavulanato de potássio	Antibacteriano.	<p>1) Candidíase mucocutânea;</p> <p>2) Eritema multiforme; Síndrome de Stevens Johnson;</p> <p>3) Língua pilosa negra.</p>	<p>1) Pode ser tratada com antifúngicos de uso tópico e/ou sistêmico.</p> <p>2) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.</p> <p>3) Educação do paciente acerca da higiene oral e raspagem leve da língua. A situação deve desaparecer após alguns dias do término do tratamento.</p>
Atenolol	Antiadrenérgico Betabloqueador.	<p>1) Xerostomia.</p>	<p>1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.</p>
Azatioprina	Antimetabólito imunossupressor.	<p>1) Síndrome de Stevens Johnson.</p>	<p>1) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.</p>
Azitromicina	Antibacteriano.	<p>1) Descoloração da língua;</p> <p>2) Síndrome de Stevens Johnson.</p>	<p>1) Após alguns dias da suspensão do medicamento essa</p>

			condição deverá desaparecer. 2) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.
Benzilpenicilina benzatina	Antibacteriano.	1) Escurecimento da língua.	1) Após alguns dias da suspensão do medicamento essa condição deverá desaparecer.
Bezafibrato	Tratamento de hiperlipidemia primária e secundária.	1) Eritema multiforme; Síndrome de Stevens Johnson.	1) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.
Brometo de ipratrópio	Broncodilatador.	1) Boca seca; 2) Edema da mucosa oral; 3) Estomatite.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Pode desenvolver tolerância com a continuidade do uso do fármaco e desaparecer. No entanto, a resolução pode só ser efetiva com a suspensão do uso do medicamento, por isso, dependendo da gravidade, pode ser necessária a avaliação quanto a suspensão do uso. Caso necessário de acordo com o julgamento clínico pode ser administrado anti-histamínico e glicocorticoides de uso sistêmico. 3) Vide o item 2 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Captopril	Anti-hipertensivo.	1) Alterações no paladar; 2) Eritema multiforme; Síndrome de Stevens Johnson; 3) Angioedema.	1) Vide o item 1 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro. 3) Vide o item 2 do fármaco Aciclovir, anteriormente neste quadro.
Carbamazepina	Anticonvulsivante. Tratamento de dores neuropáticas.	1) Eritema multiforme; Síndrome de Stevens Johnson.	1) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.
Carvedilol	Antiadrenérgico.	1) Boca seca.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina,

			anteriormente neste quadro.
Cefalexina	Antibacteriano.	1) Eritema multiforme; Síndrome de Stevens Johnson.	1) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.
Cefotaxima sódica	Antibacteriano.	1) Eritema multiforme; Síndrome de Stevens Johnson.	1) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.
Cetoconazol	Antifúngico.	1) Boca seca; 2) Disgeusia; 3) Descoloração da língua; 4) Eritema multiforme.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 1 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 3) Vide o item 1 do fármaco Azitromicina, anteriormente neste quadro. 4) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.
Cloridrato de ciprofloxacino	Antibacteriano.	1) Alterações no paladar; 2) Eritema multiforme; Síndrome de Stevens Johnson.	1) Vide o item 1 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.
Clarithromicina	Antibacteriano.	1) Boca seca; 2) Estomatite; Glossite.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 2 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Clonazepam	Anticonvulsivante, ansiolítico, sedativo/hipnótico.	1) Boca seca; 2) Gengivas doloridas; 3) Língua saburrosa.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Excluídos outros fatores, pode desenvolver tolerância com a continuidade do uso do fármaco e desaparecer. No entanto, a resolução pode só ser efetiva com a suspensão do uso do medicamento, por isso, dependendo da gravidade, pode ser necessária a avaliação

			quanto a suspensão do uso. 3) Educação do paciente acerca da higiene oral e raspagem leve da língua. A situação deve desaparecer após alguns dias do término do tratamento.
Cloridrato de cinacalcete	Tratamento de hiperparatireoidismo e no tratamento de hipercalcemia.	1) Angioedema.	1) Vide o item 2 do fármaco Aciclovir, anteriormente neste quadro.
Cloridrato de clindamicina	Antibacteriano.	1) Angioedema; 2) Eritema multiforme; Síndrome de Stevens Johnson.	1) Vide o item 2 do fármaco Aciclovir, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.
Cloridrato de clomipramina	Tratamento de estados depressivos e de síndrome obsessiva compulsiva.	1) Boca seca.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Cloridrato de fluoxetina	Tratamento da depressão, da bulimia nervosa, do transtorno obsessivo-compulsivo e do transtorno disfórico pré-menstrual.	1) Boca seca; 2) Bruxismo; 3) Eritema multiforme; Síndrome de Stevens Johnson.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Pode desenvolver tolerância com a continuidade do uso do fármaco e desaparecer. No entanto, a resolução pode só ser efetiva com a suspensão do uso do medicamento, por isso, dependendo da gravidade, pode ser necessária a avaliação quanto a suspensão do uso. 3) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.
Cloridrato de metadona	Alívio da dor aguda e crônica intensa; Tratamento de desintoxicação de adictos em narcóticos.	1) Boca seca; 2) Glossite.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 2 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Cloridrato de lidocaína + glicose	Raquianestesia.	1) Dormência na língua.	1) Situação passageira. Deve desaparecer alguns dias após a realização do procedimento.

Cloridrato de minociclina	Antibacteriano.	<p>1) Estomatite; Glossite;  2) Disfagia;  3) Manchas nos dentes e/ou Hipoplasia do esmalte dentário;  4) Candidíase;  5) Eritema multiforme ou Síndrome de Stevens Johnson.</p>	<p>1) Vide o item 2 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.  2) Pode ser tolerada com a continuidade do uso do fármaco e desaparecem alguns dias após o término do tratamento. No entanto, a depender da gravidade do caso, podem ocasionar a suspensão do uso do medicamento. Ajuda aumentar a ingestão de líquidos durante as refeições e orientar ao paciente para preferir alimentos mais pastosos e consumidos em menores porções. Em comum acordo com o médico assistente avaliar a necessidade do uso de um procinético, como a Domperidona (p.ex.).  3) Não utilizar o medicamento em gestantes e em crianças menores de 8 anos. Caso o manchamento ou a hipoplasia já estejam instalados é necessária a realização de procedimentos odontológicos para o restabelecimento estético.  4) Vide o item 1 da combinação Amoxicilina + clavulanato de potássio, anteriormente neste quadro.  5) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.</p>
Cloridrato de moxifloxacino	Antibacteriano.	<p>1) Disfagia;  2) Estomatite.</p>	<p>1) Vide o item 2 do fármaco Cloridrato de minociclina, anteriormente neste quadro.  2) Vide o item 2 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.</p>

Cloridrato de nortriptilina	Antidepressivo.	1) Boca seca e, raramente, adenite sublingual associada; 2) Edema da língua; 3) Alterações do paladar; 4) Estomatite; Glossite.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 2 do fármaco Brometo de ipratrópio, anteriormente neste quadro. 3) Vide o item 1 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 4) Vide o item 2 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Cloridrato de prometazina	Anti-histamínico.	1) Boca seca.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Cloridrato de propafenona	Antiarrítmico.	1) Disgeusia; 2) Boca seca.	1) Vide o item 1 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Cloridrato de selegilina	Tratamento da Doença de Parkinson idiopática.	1) Boca seca.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Cloridrato de tetraciclina	Antibacteriano.	1) Manchas nos dentes e/ou Hipoplasia do esmalte dentário; 2) Candidíase; 3) Escurecimento ou descoloração da língua; Pigmentação da mucosa.	1) Vide item 3 do fármaco Cloridrato de minociclina, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 1 da combinação Amoxicilina + clavulanato de potássio, anteriormente neste quadro. 3) Vide o item 1 do fármaco Azitromicina, anteriormente neste quadro.
Cloridrato de Triexifenidil	Tratamento do parkinsonismo.	1) Boca seca.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Clozapina	Antipsicótico.	1) Hipersalivação; 2) Boca seca; 3) Disfagia.	1) Pode ser tolerada com a continuidade do uso do fármaco e desaparece alguns dias após a suspensão. Alguns casos devem ser acompanhados com suporte fonoaudiólogo. Adequar o posicionamento de

			<p>cabeceira da cama para evitar engasgos. O uso de aspiradores portáteis pode ajudar no inconveniente da situação. Avaliar a necessidade de prescrição de medicamentos anticolinérgicos, inclusive a aplicação de toxina botulínica nas glândulas salivares maiores.</p> <p>2) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.</p> <p>3) Vide o item 2 do fármaco Cloridrato de minociclina, anteriormente neste quadro.</p>
Daclastasvir	É indicado em combinação com outros agentes para o tratamento da infecção crônica pelo vírus da Hepatite C (HCV) em pacientes adultos com infecção por HCV de genótipos 1, 2, 3 ou 4, virgens de tratamento ou experimentados, incluindo pacientes com cirrose compensada e descompensada, recorrência de HCV pós-transplante hepático e pacientes coinfectados com HCV/HIV.	<p>1) Boca seca;</p> <p>2) Estomatite;</p> <p>Ulceração na boca;</p> <p>Queillite.</p>	<p>1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.</p> <p>2) Vide o item 2 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.</p>
Dexametasona	Glicocorticoide.	<p>1) Boca seca;</p> <p>2) Disgeusia.</p>	<p>1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.</p> <p>2) Vide o item 1 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.</p>
Diazepam	Benzodiazepínico com ações ansiolíticas, sedativo-hipnóticas e anticonvulsivantes.	<p>1) Boca seca;</p> <p>2) Hipersalivação;</p>	<p>1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.</p> <p>2) Vide item 1 do fármaco Clozapina, anteriormente neste quadro.</p>

Difosfato de primaquina	Antimalárico. Tratamento de amebíase hepática. Tratamento de doenças autoimunes (artrite reumatoide, lúpus, sarcoidose e nas doenças de fotossensibilidade).	1) Estomatite; 2) Pigmentação da mucosa.	1) Vide o item 2 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 1 do fármaco Azitromicina, anteriormente neste quadro.
Dipropionato de beclometasona	Glicocorticoide.	1) Candidíase; 2) Irritação da faringe.	1) Vide o item 1 da combinação Amoxicilina + clavulanato de potássio, anteriormente neste quadro. 2) Pode ser tolerada com a continuidade do uso do fármaco e desaparece alguns dias após a suspensão. Alguns casos devem ser acompanhados com suporte fonoaudiólogo. O uso de espaçadores pode minimizar o risco de surgimento da condição.
Doxiciclina	Antibacteriano.	1) Disfagia; 2) Glossite; 3) Manchas nos dentes; 4) Síndrome de Stevens Johnson;	1) Vide o item 2 do fármaco Cloridrato de minociclina, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 2 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 3) Vide item 3 do fármaco Cloridrato de minociclina, anteriormente neste quadro. 4) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.
Eculizumabe	Tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) e síndrome hemolítico urêmica atípica (SHUa).	1) Dor gengival.	1) Vide o item 2 do fármaco Clonazepam, anteriormente neste quadro.
Elbasvir + grazoprevir monodratado	Tratamento da hepatite C crônica (de longa duração) em adultos.	1) Sensação de boca seca; 2) Alterações no paladar.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 1 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.

Eltrombopague olamina	Tratamento de plaquetopenia e púrpura trombocitopênica idiopática. Tratamento de Anemia Aplásica Severa (AAS).	1) Estomatite; dor orofaríngea; úlceras na boca; 2) Dor de dente; desconforto oral; 3) Boca seca; 4) Glossodinia.	1) Vide o item 2 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Pode ser tolerada com a continuidade do uso do fármaco e desaparece alguns dias após a suspensão. Descartadas outras causas, o tratamento é complexo e deve ser seguido como decorrente de neuralgia trigeminal. Podem ser utilizados anticonvulsivantes (geralmente Carbamazepina) ou antidepressivos tricíclicos (geralmente Amitriptilina). Pode requerer tratamentos neuroablasivos. 3) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 4) Pode ser tolerada com a continuidade do uso do fármaco e pode desaparecer alguns dias após a suspensão. Pode ser secundária aos casos de hipossalivação. O tratamento é sintomático e pode ser realizado com o uso tópico de clonazepam, lidocaína e capsaicina, e/ou com terapia sistêmica envolvendo Ácido alfa-lipoico, Amitriptilina e Gabapentina.
Entacapona	Antiparkinsoniano.	1) Boca seca.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Epinefrina	Adrenérgico. Suporte hemodinâmico em situações de parada cardiorrespiratória ou estados de choque. Tratamento de reações de anafilaxia ou choque anafilático. Tratamento de crise asmática grave.	1) Hipersalivação.	1) Vide item 1 do fármaco Clozapina, anteriormente neste quadro.

	Controle de pequenas hemorragias cutâneas. Vasoconstrictor adjuvante anestésico.		
Everolimo	Tratamento de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado. Tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos avançados (NET). Tratamento de câncer renal.	1) Estomatite; úlceras na boca; mucosite oral.	1) Vide o item 2 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Fenitoína	Anticonvulsivante.	1) Hiperplasia gengival.	1) Raspagem e alisamento radicular com posterior instrução ao paciente para o maior controle e cuidado com sua higiene oral. Substituição, quando possível, da medicação. Remodelamento Cirúrgico gengival.
Fluconazol	Antifúngico.	1) Boca seca.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Fumarato de formoterol + budesonida	Tratamento da asma.	1) Boca seca.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Fumarato de formoterol di-hidratado	Tratamento da asma.	1) Boca seca.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Gabapentina	Antiepiléptico. Tratamento da dor neuropática.	1) Boca ou garganta seca.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Glicerol	Laxativo.	1) Boca seca.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Haloperidol	Antipsicótico.	1) Boca seca; 2) Hipersecreção salivar.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 1 do fármaco Clozapina, anteriormente neste quadro.
Hemifumarato de quetiapina	Antipsicótico. Tratamento do transtorno afetivo bipolar.	1) Boca seca; 2) Disfagia.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 2 do fármaco Cloridrato de

			minociclina, anteriormente neste quadro.
Ibuprofeno	Anti-inflamatório não-esteroidal.	1) Boca seca; Xerostomia.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Iloprostá	Tratamento da hipertensão pulmonar.	1) Irritação na boca e língua.	1) Vide o item 2 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Lamotrigina	Anticonvulsivante.	1) Síndrome de Stevens Johnson.	1) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.
Ledipasvir + sofosbuvir	Tratamento da hepatite C crônica, genótipo 1 em adultos.	1) Boca seca.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Leflunomida	Tratamento da artrite reumatoide ativa.	1) Estomatite aftosa; Ulcerações na boca.	1) Vide o item 2 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Levodopa + benserazida	Antiparkinsoniano.	1) Descoloração dos dentes, da língua e da mucosa oral.	1) Vide o item 1 do fármaco Azitromicina, anteriormente neste quadro.
Levodopa + carbidopa	Antiparkinsoniano.	1) Boca seca; 2) Bruxismo; 3) Disfagia; 4) Gosto amargo.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 2 do fármaco Cloridrato de fluoxetina, anteriormente neste quadro. 3) Vide o item 2 do fármaco Cloridrato de minociclina, anteriormente neste quadro. 4) Vide o item 1 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Levotiroxina sódica	Terapia de reposição ou suplementação hormonal em pacientes com hipotireoidismo.	1) Edema dos lábios, língua ou garganta.	1) Vide o item 2 do fármaco Aciclovir, anteriormente neste quadro.
Linezolida	Antibacteriano.	1) Síndrome de Stevens Johnson.	1) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.
Lopinavir + ritonavir	Tratamento de infecção por HIV.	1) Estomatite aftosa; Ulcerações na boca.	1) Vide o item 2 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.

Loratadina	Anti-histamínico antialérgico.	1) Boca seca.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Maleato de enalapril	Anti-hipertensivo.	1) Edema angioneurótico dos lábios, língua, face, glote e/ou laringe.	1) Vide o item 2 do fármaco Aciclovir, anteriormente neste quadro.
Maleato de timolol	Antiglaucomatoso.	1) Boca seca; 2) Bruxismo; 3) Disfagia; 4) Gosto amargo.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 2 do fármaco Cloridrato de fluoxetina, anteriormente neste quadro. 3) Vide o item 2 do fármaco Cloridrato de minociclina, anteriormente neste quadro. 4) Vide o item 1 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Mesilato de bromocriptina	Antiparkinsoniano. Tratamento de estados de hiperprolactinêmicos.	1) Boca seca.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Mesilato de doxazosina	Tratamento dos sintomas clínicos da hiperplasia prostática benigna e da hipertensão arterial.	1) Boca seca.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Maleato de rasagilina	Antiparkinsoniano.	1) Boca seca.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Metildopa	Tratamento de hipertensão arterial.	1) Boca seca; 2) Língua dolorida 3) Manchas na mucosa oral.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 2 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 3) Vide o item 1 do fármaco Azitromicina, anteriormente neste quadro.
Metotrexato	Quimioterápico antineoplásico.	1) Estomatite; 2) Hiperplasia Gengival.	1) Vide o item 2 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 1 do fármaco Fenitoína, anteriormente neste quadro.

Metronidazol	Tratamento de Giardíase e amebíase. Tratamento de infecções causadas por bactérias anaeróbias	1) Alterações no paladar incluindo gosto metálico; 2) Descoloração da língua; 3) Mucosite oral; 4) Sensação de língua áspera; 5) Síndrome de Stevens Johnson.	1) Vide o item 1 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 1 do fármaco Azitromicina, anteriormente neste quadro. 3) Vide o item 2 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 4) Após alguns dias da suspensão do medicamento essa condição deverá desaparecer. 5) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.
Micofenolato de mofetila	Imunossupressor.	1) Estomatite.	1) Vide o item 2 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Micofenolato de sódio	Imunossupressor.	1) Boca seca; Halitose; 2) Hiperplasia da gengiva; 3) Sarcoma de Kaposi.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 1 do fármaco Fenitoína, anteriormente neste quadro. 3) Redução/suspensão do medicamento. Exérese cirúrgica, crioterapia, eletrocoagulação e/ou quimioterapia intralésional. Pode requisitar radioterapia e quimioterapia para casos de múltiplas lesões.
Midazolam	Benzodiazepínico sedativo-hipnótico.	1) Boca seca.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Natalizumabe	Tratamento da esclerose múltipla recorrente-remitente.	1) Aumento do risco de infecções, inclusive dentárias.	1) Educação do paciente acerca da higiene oral. Eliminação de focos infecciosos antes do início da terapia medicamentosa. Suspensão do uso ou modificação da dose, em consonância com o médico do paciente, a depender da gravidade de cada caso.

Nifedipino	Anti-hipertensivo.	1) Boca seca; 2) Hiperplasia gengival.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 1 do fármaco Fenitoína, anteriormente neste quadro.
Nistatina	Antifúngico.	1) Síndrome de Stevens Johnson.	1) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.
Nitrofurantoína	Antibacteriano.	1) Síndrome de Stevens Johnson.	1) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.
Paricalcitol	Tratamento e prevenção do hiperparatireoidismo secundário, associado à insuficiência renal crônica.	1) Boca seca.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Penicilamina	Tratamento da doença de Wilson e cistinúria.	1) Glossite, gengivo-estomatite.	1) Vide o item 2 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Ribavirina	Tratamento da hepatite viral crônica C em associação com alfainterferona.	1) Estomatite; Glossite; Ulceração oral; 2) Hiperplasia Gengival; 3) Boca seca.	1) Vide o item 2 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 1 do fármaco Fenitoína, anteriormente neste quadro. 3) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Risperidona	Antipsicótico.	1) Boca seca; 2) Hipersecreção salivar.	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 1 do fármaco Clozapina, anteriormente neste quadro.
Ritonavir	Antiviral anti-HIV.	1) Parestesia oral.	1) Pode desenvolver tolerância com a continuidade do uso do fármaco e desaparecer. No entanto, a resolução pode só ser efetiva com a suspensão do uso do medicamento, por isso, dependendo do caso, pode ser necessária a avaliação quanto alteração do medicamento. Laser de

			baixa potência pode melhorar o sintoma.
Sirolimo	Profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais.	1) Osteonecrose dos maxilares.	1) Vide o item 1 do fármaco Alendronato de sódio, anteriormente neste quadro.
Succinato de tafenoquina	Antimalárico.	1) Angioedema.	1) Vide o item 2 do fármaco Aciclovir, anteriormente neste quadro.
Succinato sódico de hidrocortisona	Glicocorticoide.	1) Edema angioneurótico.	1) Vide o item 2 do fármaco Aciclovir, anteriormente neste quadro.
Sulfadiazina	Tratamento da toxoplasmose.	1) Necrose epidérmica tóxica e Síndrome de Stevens Johnson.	1) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.
Sulfametoxazol + trimetoprima	Quimioterápico anti-infeccioso.	1) Eritema multiforme; Síndrome de Stevens Johnson; Necrólise epidérmica tóxica	1) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.
Sulfassalazina	Tratamento de retocolite; colite ulcerativa; doença de Crohn; artrite reumatoide e espondilite anquilosante.	1) Eritema multiforme; Síndrome de Stevens Johnson; Necrólise epidérmica tóxica.	1) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.
Sulfato de abacavir	Antiviral anti-HIV.	1) Eritema multiforme; Síndrome de Stevens Johnson; Necrólise epidérmica tóxica.	1) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.
Sulfato de estreptomina	Antibacteriano.	1) Angioedema	1) Vide o item 2 do fármaco Aciclovir, anteriormente neste quadro.
Sulfato de hidroxiquina	Afeções reumáticas e dermatológicas; artrite reumatoide; lúpus; condições dermatológicas provocadas ou agravadas pela luz solar.	1) Angioedema	1) Vide o item 2 do fármaco Aciclovir, anteriormente neste quadro.
Sulfato de salbutamol	Broncodilatador.	1) Angioedema	1) Vide o item 2 do fármaco Aciclovir, anteriormente neste quadro.
Tacrolimo	Profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes que sofreram transplantes alógenos de fígado e rins.	1) Herpes simples	1) Vide o item 3 do fármaco Alfa interferona 2b, anteriormente neste quadro.
Teriflunomida	Tratamento de pacientes com as formas recorrentes da esclerose múltipla.	1) Dor de dente; 2) Estomatite aftosa ou ulcerativa; 3) Necrólise epidérmica tóxica; Síndrome de Stevens Johnson	1) Vide o item 2 do fármaco Eltrombopague olamina, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 2 do fármaco Acitretina,

			anteriormente neste quadro. 3) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.
Tiamazol	Tratamento clínico do hipertireoidismo.	1) Sialadenopatia (inflamatória)	1) Pode ser tolerada com a continuidade do uso do fármaco e desaparece alguns dias após a suspensão. Por isso, casos mais graves devem ser considerados para a suspensão do uso do medicamento.
Tobramicina	Antibacteriano.	1) Eritema multiforme; Síndrome de Stevens Johnson	1) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.
Tocilizumabe	Tratamento de artrite reumatoide ativa, moderada a grave.	1) Herpes simples oral; 2) Estomatite; Úlcera oral.	1) Vide o item 3 do fármaco Alfainterferona 2b, anteriormente neste quadro. 2) Vide o item 2 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Topiramato	Anticonvulsivante.	1) Boca seca	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Toxina botulínica	Anticolinérgico de ação indireta. Tratamento de estrabismo. Tratamento de distonia cervical. Tratamento de espasmo hemifacial. Tratamento de espasticidade muscular.	1) Boca seca	1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.
Triptorrelina	Uso em técnicas de reprodução assistida.	1) Angioedema	1) Vide o item 2 do fármaco Aciclovir, anteriormente neste quadro.
Valproato de sódio	Anticonvulsivante.	1) Aumento da glândula parótida; 2) Boca seca; Halitose; 3) Hipersecreção salivar; 4) Hipertrofia gengival; 5) Sangramento gengival; 6) Eritema multiforme; Necrólise epidérmica tóxica; Síndrome de Stevens Johnson.	1) Pode ser tolerada com a continuidade do uso do fármaco. Por se tratar de desregulação da síntese de enzimas na glândula, a depender do caso, pode contribuir para casos de hipossalivação. A depender da gravidade e julgamento clínico do médico, havendo opções para modificação, pode ser necessária a suspensão do uso do

			<p>medicamento. Com o tempo, após a suspensão, a glândula volta a seu tamanho normal.</p> <p>2) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.</p> <p>3) Vide o item 1 do fármaco Clozapina, anteriormente neste quadro.</p> <p>4) Vide o item 1 do fármaco Fenitoína, anteriormente neste quadro.</p> <p>5) Vide o item 4 do fármaco Alfainterferona 2b, anteriormente neste quadro.</p> <p>6) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.</p>
Varfarina Sódica	Anticoagulante.	<p>1) Disgeusia;</p> <p>2) Sangramento gengival.</p>	<p>1) Vide o item 1 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.</p> <p>2) Vide o item 4 do fármaco Alfainterferona 2b, anteriormente neste quadro.</p>
Xinafoato de salmeterol	Broncodilatador.	1) Candidíase	1) Vide o item 1 da combinação Amoxicilina + clavulanato de potássio, anteriormente neste quadro.
Zanamivir	Tratamento e profilaxia da gripe causada pelo vírus influenza tipos A e B	<p>1) Edema facial;</p> <p>2) Eritema multiforme; Necrólise epidérmica tóxica; Síndrome de Stevens Johnson</p>	<p>1) Vide o item 2 do fármaco Aciclovir, anteriormente neste quadro.</p> <p>2) Vide o item 1 do fármaco Albendazol, anteriormente neste quadro.</p>
Zidovudina	Antiviral anti-HIV.	<p>1) Alterações no paladar;</p> <p>2) Ulcerações na boca.</p>	<p>1) Vide o item 1 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.</p> <p>2) Vide o item 2 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.</p>
Ziprasidona	Antipsicótico.	<p>1) Boca seca;</p> <p>2) Glossite;</p> <p>3) Hipersecreção salivar.</p>	<p>1) Vide o item 3 do fármaco Acitretina, anteriormente neste quadro.</p> <p>2) Vide o item 2 do fármaco Acitretina,</p>

			anteriormente neste quadro. 3) Vide o item 1 do fármaco Clozapina, anteriormente neste quadro.
--	--	--	---

#### QUADRO 1 – MEDICAMENTOS DA RENAME, REAÇÕES ADVERSAS ORAIS E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

**Fonte:** VASHITA *et al.*, 2012, SANTOS *et al.*, 2012; VASHISHTA *et al.*, 2013; MELLO SPOSITO, 2014; MALAGELADA *et al.*, 2014; VIEIRA *et al.*, 2015; ESTEVES *et al.*, 2017; BORGES, REAL, 2019; BORGES *et al.*, 2019; Adaptado de BRASIL (2020); DE AQUINO *et al.*, 2020; Bulários da ANVISA (2021); HUPP; TUCKER, 2021; NEVILLE *et al.*, 2021; MERCK & CO, 2023.

## 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diversas reações adversas localizadas na cavidade oral podem ser observadas em pacientes em uso crônico de medicamentos sistêmicos, sendo importante que o cirurgião-dentista esteja apto a identificá-las para que a melhor conduta terapêutica possa ser racionalmente implementada.

Independente do grau de agressão sistêmico do efeito adverso, todos geram incômodo e podem causar debilidade no paciente acometido. Portanto, é imprescindível que o profissional cirurgião-dentista saiba identificar os principais e os mais corriqueiros efeitos ligados a cavidade oral, suas possibilidades de prevenção e a melhor forma de contorná-los ou aliviá-los quando possível.

De forma geral, seja pela intensa sintomatologia, gravidade ou pela facilidade de ocorrência durante o uso de diversos medicamentos sistêmicos, situações clínicas como o crescimento gengival, a hipossalivação, o eritema multiforme, a mucosite oral e a osteonecrose relacionada ao uso de medicamentos, merecem destaque especial de atenção por parte dos profissionais de saúde, principalmente do cirurgião-dentista.

## REFERÊNCIAS

ABOU-KHALIL, Bassel W. **Update on antiepileptic drugs 2019**. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, v. 25, n. 2, p. 508-536, 2019.

ALBUQUERQUE, Manuella Emily Cavalcante Alves et al. **Abordagens terapêuticas da mucosite oral**. Vol.26, n.2, p. 53-57. 2017.

ANSCHAU, Fernando et al. **Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis**. Lasers in medical science, v. 34, n. 6, p. 1053-1062, 2019.

BACCHI, Simona et al. **Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review**. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry- Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents), v. 11, n. 1, p. 52-64, 2012.

BASSO, Jeziel. **Avaliação genotípica e fenotípica da farmacocinética do irinotecano e sua relação com a ocorrência de toxicidade no tratamento do câncer.** 2021.

BJÖRKHEM-BERGMAN, Linda et al. **Comparison of endogenous 4 $\beta$ -hydroxycholesterol with midazolam as markers for CYP3A4 induction by rifampicin.** Drug Metabolism and Disposition, v. 41, n. 8, p. 1488-1493, 2013.

BORGES, Clara Araújo et al. **Diagnóstico e formas de tratamento da candidíase oral: uma revisão de literatura.** Research, Society and Development, v. 10, n. 15, 2021.

BORGES, Hervaine de Fátima Cayres et al. Halitose: uma condição multifatorial que tem tratamento. Revista Eletrônica Acervo Saúde, n. 18, p. e82-e82, 2019.

BORGES, Sérgio Alberto Lando; REAL, Lucia Helena Gonzales; SCHREINER, Renata Backes. **Sarcoma de Kaposi em pacientes HIV: novamente uma realidade.** Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 11, n. 6, p. e352-e352, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 406, de 22 de julho de 2020, dispõe sobre **Boas Práticas de fabricação de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano**, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 29 de julho. 2020b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação nacional de medicamentos essenciais: **RENAME**. 7. ed. Brasília, 2020.

BROZOSKI, Mariana Aparecida et al. **Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos.** Revista Brasileira de reumatologia, v. 52, p. 265-270, 2012.

BRUTON, L L.; HILAL-DANDAN, R. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman.** Porto Alegre: Grupo A, 2018.

CABRAL, Luiza Fernanda Correia Molina Cabral et al., **Tratamento de herpes simples por meio de laser terapia de baixa intensidade – revisão de literatura.** Caderno De Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde - UNIT - PERNAMBUCO, v.5, n. 1, 2022.

CURRA, Marina et al. **Effect of topical chamomile on immunohistochemical levels of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters.** Cancer chemotherapy and pharmacology, v. 71, n. 2, p. 293-299, 2013.

CURRA, Marina et al. **Protocolos quimioterápicos e incidência de mucosite bucal. Revisão integrativa.** Einstein (São Paulo), v. 16, 2018.

DA COSTA, Anderson Luiz Pena; SILVA, Antonio Carlos Junior Souza Silva. **Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura.** Estação Científica (UNIFAP), v. 7, n. 2, p. 45-57, 2017

DE AMORIM ROCHA, Layla Louise et al. **Úlceras orais provocadas por metotrexato: Relato de caso.** Brazilian Journal of Development, v. 6, n. 9, p. 70544-70552, 2020.

- DE AQUINO, Thaísia Santana et al. **Laserterapia de baixa potência no tratamento de parestesia oral—uma revisão sistematizada.** Revista Eletrônica Acervo Odontológico, v. 1, p. e3753-e3753, 2020.
- DE ARAUJO, Thyago Leite Campos et al. **Manifestações bucais em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico.** Revista cubana de estomatologia, v. 52, n. 4, p. 16-23, 2015.
- DE SOUZA, Daniela Fernandes; CHIAPINOTTO, Geraldo Augusto; MARTOS, Josué. **Indução de hiperplasia gengival associada ao uso de bloqueadores do canal de cálcio.** RSBO Revista Sul-Brasileira de Odontologia, v. 6, n. 4, p. 447-453, 2009.
- DEVECI, Kübra CERAN et al. **Antihypertensive drug-induced gingival hyperplasia: a case report.** Aydin Dental Journal, v. 7, n. 1, p. 77-84, 2021.
- DOS SANTOS, Wanderley Barros et al. **Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso crônico de bisfosfonatos: relato de caso.** Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 12, n. 2, p. e2398-e2398, 2020.
- EMERICK, Mariane Ferreira Barbosa et al. **Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em um hospital do Distrito Federal.** Revista Brasileira de Enfermagem, v. 67, p. 898-904, 2014.
- ESTEVES, José Lucas Santos et al. **Uso da acupuntura no tratamento de bruxismo.** Revista da Universidade Vale do Rio Verde, v. 15, n. 1, p. 763-773, 2017.
- FENG, Xinying et al. **Busulfan systemic exposure and its relationship with efficacy and safety in hematopoietic stem cell transplantation in children: a meta-analysis.** BMC pediatrics, v. 20, n. 1, p. 1-11, 2020.
- FERNANDES, Marcela Eduarda Olegário et al. **Análise da hipossalivação medicamentosa em pacientes odontológicos e suas consequências: revisão de literatura.** Revista de Odontologia da UNESP, v. 49, n. Especial, p. 55-0, 2021.
- FIGUEIREDO, André Luiz Peixoto et al. **Laserterapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise.** Revista da Associação Médica Brasileira, v. 59, n. 5, p. 467-474, 2013.
- FORD, S. M. **Farmacologia Clínica.** Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2019.
- GLEGLER, Aderson et al. **Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos.** Revista brasileira de cancerologia, v. 52, n. 1, p. 25-31, 2006. HOCHMULLER, M.; PEREIRA
- GOLAN, David E. **Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacologia, 3ª edição.** Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2014.
- GUSMÃO, Estela Santos et al. **Diagnóstico e tratamento do aumento gengival induzido por drogas.** Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-fac., Camaragibe, v.9, n.1, p. 59 – 66, 2009.
- HOCHMULLER, Mileny et al. **Diagnóstico, tratamento e prevenção da osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos.** Revista Brasileira Multidisciplinar, v. 24, n. 2, p. 233-247, 2021.

HUPP, J.R.; III, E.E.; TUCKER, M.R. **Cirurgia Oral e Maxilofacial Contemporânea**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021.

LERCH, Marianne et al. **Current perspectives on erythema multiforme**. *Clinical reviews in allergy & immunology*, v. 54, n. 1, p. 177-184, 2018.

LOUREIRO, Caio et al. **Efeitos adversos de medicamentos tópicos e sistêmicos na mucosa bucal**. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, v. 70, p. 106-111, 2004.

LUDWAR, Lena et al. **Oil pulling to relieve medication-induced xerostomia: A randomized, single-blind, crossover trial**. *Oral Diseases*, v. 28, n. 2, p. 373-383, 2022.

LÜLLMANN, H.; MOHR, K.; HEIN, L. **Farmacologia**. Porto Alegre: Grupo A, 2017.

MACHADO, S. A.; SANTOS, C. S. **Análise do Sistema de Distribuição de Medicamentos**. 2015. 31 f. Trabalho de conclusão (Especialização de Gestão em Saúde) - Escola de Administração/UFRGS, Universidade Aberta do Brasil (UAB), Quaraí. 2015.

MAKER, Jenana H. et al. **Antibiotic hypersensitivity mechanisms**. *Pharmacy*, v. 7, n. 3, p. 122, 2019.

MARINHO, Pablaine Matias Lordelo et al. **Mucosite oral relacionada à quimioterapia em pacientes com câncer de mama: uma breve revisão**. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 3, p. e25610313338-e25610313338, 2021.

MERCK & CO. **Manual MSD versão para profissionais**, 2023.

MIRANDA-RIUS, Jaume et al. **Salivary secretory disorders, inducing drugs, and clinical management**. *International Journal of Medical Sciences*, v. 12, n. 10, p. 811, 2015.

NAKIB, Nuha; ASHRAFI, Seema S. **Drug-induced gingival overgrowth**. *Disease-a-month*, v. 57, n. 4, p. 225-230, 2011.

NEVILLE, B. W. **Atlas de Patologia Oral e Maxilofacial**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021.

PEREIRA, Igor Figueiredo et al. **Radiation-induced oral mucositis in Brazilian patients: prevalence and associated factors. *in vivo***, v. 33, n. 2, p. 605-609, 2019.

PIRES, Amanda Bessoni et al. **Reações adversas na cavidade oral em decorrência do uso de medicamentos**. *SALUSVITA*, Bauru, v. 36, n. 1, p. 157-185, 2017.

PRINCE, Garrett T. et al. **Topical 5-fluorouracil in dermatologic disease**. *International Journal of Dermatology*, v. 57, n. 10, p. 1259-1264, 2018.

SALES, Kauanna Oliveira. CONCEIÇÃO, Leandro Silva da. **A atuação do cirurgião-dentista frente à osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: uma revisão de literatura**. Original Article. *J Business Techn.* 2020;14(2): 99-110

SANTOS, Manuely Pereira de Morais et al. **Herpesvírus humano: tipos, manifestações orais e tratamento.** Odontologia Clínico-Científica (Online), v. 11, n. 3, p. 191-196, 2012.

SILVA, Fernanda Srynczyk da; GOMES, Giovane Hisse; MARTOS, Josué. **Hiperplasia gengival associada ao uso de anticonvulsivantes à base de ácido valproico.** Periodontia, p. 127-133, 2020.

SPEZZIA, Sérgio. **Mucosite oral.** Journal of Oral Investigations, v. 4, n. 1, p. 14-18, 2016.

TANASIEWICZ, Marta; HILDEBRANDT, Tomasz; OBERSZTYN, Izabela. **Xerostomia of Various Etiologies: A Review of the Literature.** Advances in clinical and experimental medicine: official Wroclaw Medical University, v. 25, n. 1, p. 199-206, 2016.

TEIXEIRA, Stephanie Alderete Feres; DE MELLO SPOSITO, Maria Matilde. **A utilização de Toxina Onabotulínica A para bruxismo: Revisão de Literatura.** Revista Brasileira de Odontologia, v. 70, n. 2, p. 202, 2014.

TRAYES, Kathryn P.; LOVE, Gillian; STUDDIFORD, James. **Erythema multiforme: recognition and management.** American family physician, v. 100, n. 2, p. 82-88, 2019

VASHISHTA, Rishi et al. **Botulinum toxin for the treatment of sialorrhea: a meta-analysis.** Otolaryngology--Head and Neck Surgery, v. 148, n. 2, p. 191-196, 2013.

VELTEN, Deise Berger; ZANDONADE, Eliana; MONTEIRO DE BARROS MIOTTO, Maria Helena. **Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy.** BMC Oral Health, v. 17, n. 1, p. 1-6, 2017.

VILELA-CARVALHO, Lidia Nunes et al. **Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção.** CES Odontología, v. 31, n. 2, p. 48-63, 2018.

WHALEN, K.; FINKELL, R.; PANAVELIL, T.A. **Farmacologia Ilustrada.** Porto Alegre: Grupo A, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **WHO handbook for reporting results of cancer treatment.** World Health Organization, 1979.