

Tratamento periodontal e hiperplasia gengival induzida por medicamento: Revisão de literatura

Periodontal treatment and drug-induced gingival hyperplasia: Systematic literature review

Tratamento periodontal e hiperplasia gengival induzida por fármacos: Revisión sistemática de la literatura

Recebido: 10/04/2023 | Revisado: 03/07/2023 | Aceitado: 05/07/2023 | Publicado: 09/07/2023

Francisca Mariane Martins Monte

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3749-0923>

Centro Universitário INTA, Brasil

E-mail: fmarianemm@gmail.com

Manuela Almeida Montenegro Furtado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7516-7719>

Centro Universitário INTA, Brasil

E-mail: marmmonte@gmail.com

Resumo

A hiperplasia gengival é um crescimento anormal do tecido gengival, podendo ter início nos tecidos gengivais anteriores em seguida passar acometer toda a parte posterior. Em alguns casos, as gengivas podem hiperplasiar e comprometer quase toda a superfície dentária. Diante da necessidade de se obter informações direcionadas e com evidências atualizadas sobre as indicações e eficácia do tratamento da hiperplasia, esse estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura sobre o tratamento periodontal e hiperplasia gengival induzida por medicamento. Estratégias de busca foram construídas para cada um dos seguintes bancos de dados: PubMed, Embase, Scopus e LiLACS. A busca na literatura cinzenta foi realizada no Pubmed Central. As palavras-chaves utilizadas foram Periodontitis, Periodontal Disease, Gingival hyperplasia drug, Cyclosporine, Phenytoin, periodontal treatment, periodontal parameters. A busca totalizou 675 estudos. Após a remoção das duplicadas e considerando os critérios de elegibilidade, 5 estudos foram selecionados para esta revisão sistemática. O risco de viés foi avaliado independentemente por dois autores da revisão. O Software RevMan foi usado para gerar o resumo e gráfico do risco de viés dos estudos selecionados que os pacientes que fazem o uso de medicamentos que induzem a hiperplasia gengival sejam acompanhados por um cirurgião dentista, pois vários estudos afirmam que por mais que seja feita uma higienização de forma correta, quase sempre ocorrerá o aumento gengival. De acordo com o desenvolvimento do caso, podendo passar até mesmo por alguns procedimentos cirúrgicos, como é o caso da gengivoplastia ou uma gengivectomia.

Palavras-chave: Hiperplasia; Gengiva; Periodontite.

Abstract

Gingival hyperplasia is an abnormal growth of the gingival tissue, which may start in the anterior gingival tissues and then move on to affect the entire posterior part. In some cases, the gums can hyperplasia and compromise almost the entire tooth surface. Faced with the need to obtain targeted information with up-to-date evidence on the indications and effectiveness of the treatment of hyperplasia, this study aimed to carry out a systematic review of the literature on periodontal treatment and drug-induced gingival hyperplasia. Search strategies were constructed for each of the following databases: PubMed, Embase, Scopus and LiLACS. The gray literature search was performed on Pubmed Central. The keywords used were Periodontitis, Periodontal Disease, Gingival hyperplasia drug, Cyclosporine, Phenytoin, periodontal treatment, periodontal parameters. The search totaled 675 studies. After removing duplicates and considering the eligibility criteria, 5 studies were selected for this systematic review. The risk of bias was assessed independently by two review authors. The RevMan Software was used to generate the summary and graph of the risk of bias of the selected studies that patients who use drugs that induce gingival hyperplasia are followed up by a dental surgeon, since several studies state that no matter how much a hygiene correctly, gingival enlargement will almost always occur. According to the development of the case, it may even undergo some surgical procedures, such as gingivoplasty or a gingivectomy.

Keywords: Hyperplasia; Gingiva; Periodontitis.

Resumen

La hiperplasia gingival es un crecimiento anormal del tejido gingival, que puede comenzar en los tejidos gingivales anteriores y luego pasar a afectar toda la parte posterior. En algunos casos, las encías pueden hiperplasiarse y

comprometer casi toda la superficie del diente. Ante la necesidad de obtener información dirigida con evidencia actualizada sobre las indicaciones y efectividad del tratamiento de la hiperplasia, este estudio tuvo como objetivo realizar una revisión sistemática de la literatura sobre el tratamiento periodontal y la hiperplasia gingival inducida por fármacos. Se construyeron estrategias de búsqueda para cada una de las siguientes bases de datos: PubMed, Embase, Scopus y LiLACS. La búsqueda de literatura gris se realizó en Pubmed Central. Las palabras clave utilizadas fueron periodontitis, enfermedad periodontal, medicamento para la hiperplasia gingival, ciclosporina, fenitoína, tratamiento periodontal, parámetros periodontales. La búsqueda totalizó 675 estudios. Después de eliminar los duplicados y considerar los criterios de elegibilidad, se seleccionaron 5 estudios para esta revisión sistemática. Dos revisores evaluaron el riesgo de sesgo de forma independiente. Se utilizó el Software RevMan para generar el resumen y gráfica del riesgo de sesgo de los estudios seleccionados que los pacientes que utilizan fármacos que inducen hiperplasia gingival son seguidos por un cirujano dentista, ya que varios estudios afirman que por más que se realice una higiene correcta, casi siempre se producirá agrandamiento gingival. Según la evolución del caso, puede incluso someterse a algunos procedimientos quirúrgicos, como una gingivoplastia o una gingivectomía.

Palabras clave: Hiperplasia; Encía; Periodontitis.

1. Introdução

A hiperplasia gengival é um crescimento anormal do tecido gengival, podendo ter início nos tecidos gengivais anteriores em seguida passar acometer toda a parte posterior. Em alguns casos, as gengivas podem hiperplasiar e comprometer quase toda a superfície dentária (Sohal et al., 2021).

Existe vários fatores que podem ocasionar a hiperplasia gengival, um deles é a formação do biofilme, devido à má higienização a placa bacteriana se acumula na superfície dos dentes. O aumento gengival é comum nas doenças periodontais inflamatórias (Manuelli et al., 2019).

Outras condições podem desencadear essa alteração, como a administração de medicamentos que tem como efeito colateral o aumento gengival: anticonvulsivantes (Fenitoína), imunossuppressores (Ciclosporina A) e vários bloqueadores dos canais de cálcio (Nifedipina, Verapamil, Diltiazem) (Goriuc, 2017).

Embora a associação entre fenitoína e hiperplasia gengival seja amplamente conhecida, outros agentes anticonvulsivantes, como barbitúricos, ácido valpróico, succinimidas e carbamazepina, têm sido relatados como indutores de hiperplasia gengival. A incidência dessa condição associada a esses agentes é baixa em comparação com a hiperplasia gengival induzida por fenitoína (Dongari et al., 1993; Dahllorf et al., 1993; Rees et al., 1995).

A associação entre ciclosporina e hiperplasia gengival tornou-se aparente logo após esta droga ter sido introduzida como imunossupressor em humanos em 1978 (Rees et al., 1995). O crescimento gengival induzido por ciclosporina foi relatado como sendo menos comum em receptores de transplante de medula óssea do que em receptores de transplante de órgãos sólidos (Seymour et al., 1992).

O bloqueador de canais de cálcio mais comumente associado a hiperplasia gengival é a nifedipina, com incidência relatada de aproximadamente 38% (Steele et al., 1994). Uma teoria é que o acúmulo de placa como resultado de higiene bucal inadequada pode aumentar a gravidade desse tipo de crescimento gengival excessivo (Bullon, 1994; Nery et al., 1995).

Idealmente, o tratamento de escolha para o crescimento gengival induzido por medicamentos seria a descontinuação da medicação associada. Embora ideal, essa abordagem muitas vezes não é possível, uma vez que os pacientes precisam usar a medicação continuamente (Bökenkamp et al., 1994).

O planejamento do tratamento odontológico em relação hiperplasia gengival induzida por fármacos geralmente se concentra na prevenção ou minimização do crescimento excessivo. Algumas evidências mostraram que, se o uso do medicamento é imperativo, o tratamento periodontal, reavaliações frequentes e controle de placa pelo paciente podem prevenir o desenvolvimento e a gravidade da hiperplasia gengival associada a medicamentos (Goriuc, 2017).

Diante disso, e da necessidade de maiores conhecimentos acerca da influência do tratamento periodontal na hiperplasia gengival induzida por medicamentos, o objetivo do presente estudo será realizar uma revisão sistemática da literatura sobre esse tema, bem como sintetizar os estudos com maiores níveis de evidências para orientação de prática clínica.

Esta pesquisa, portanto, preenche o vazio na literatura a o direcionar uma visão sistemática sobre da influência do tratamento periodontal na hiperplasia gengival induzida por medicamentos. Ademais, realiza um levantamento bibliográfico a respeito dos protocolos de tratamento da hiperplasia gengival induzida por medicamentos, identificando paramentos clínicos periodontais da hiperplasia gengival induzida por medicamentos e sintetiza os estudos com maior evidência a respeito da influência do tratamento periodontal na hiperplasia gengival para a orientação de conduta clínica.

2. Metodologia

Essa revisão sistemática foi realizada de acordo com os Itens de Relatório Preferenciais para Lista de Verificação de Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA) (Moher et al., 2009).

Foi realizada uma revisão sistemática para responder à seguinte pergunta: “Qual a eficácia dos do tratamento periodontal na hiperplasia gengival induzida por medicamentos?” Essa pergunta foi elaborada usando a estratégia PICOS:

1. População (P): Sujeitos com hiperplasia gengival induzida por medicamentos.
2. Intervenção (I): Tratamento periodontal
3. Controle (C): Pacientes com hiperplasia gengival sem tratamento periodontal.
4. Desfecho (O): Diminuição/melhora da hiperplasia gengival e dos parâmetros clínicos periodontais (profundidade de sondagem (PS), sangramento a sondagem (SS)).
5. Desenho do estudo (S): ensaios clínicos randomizados.

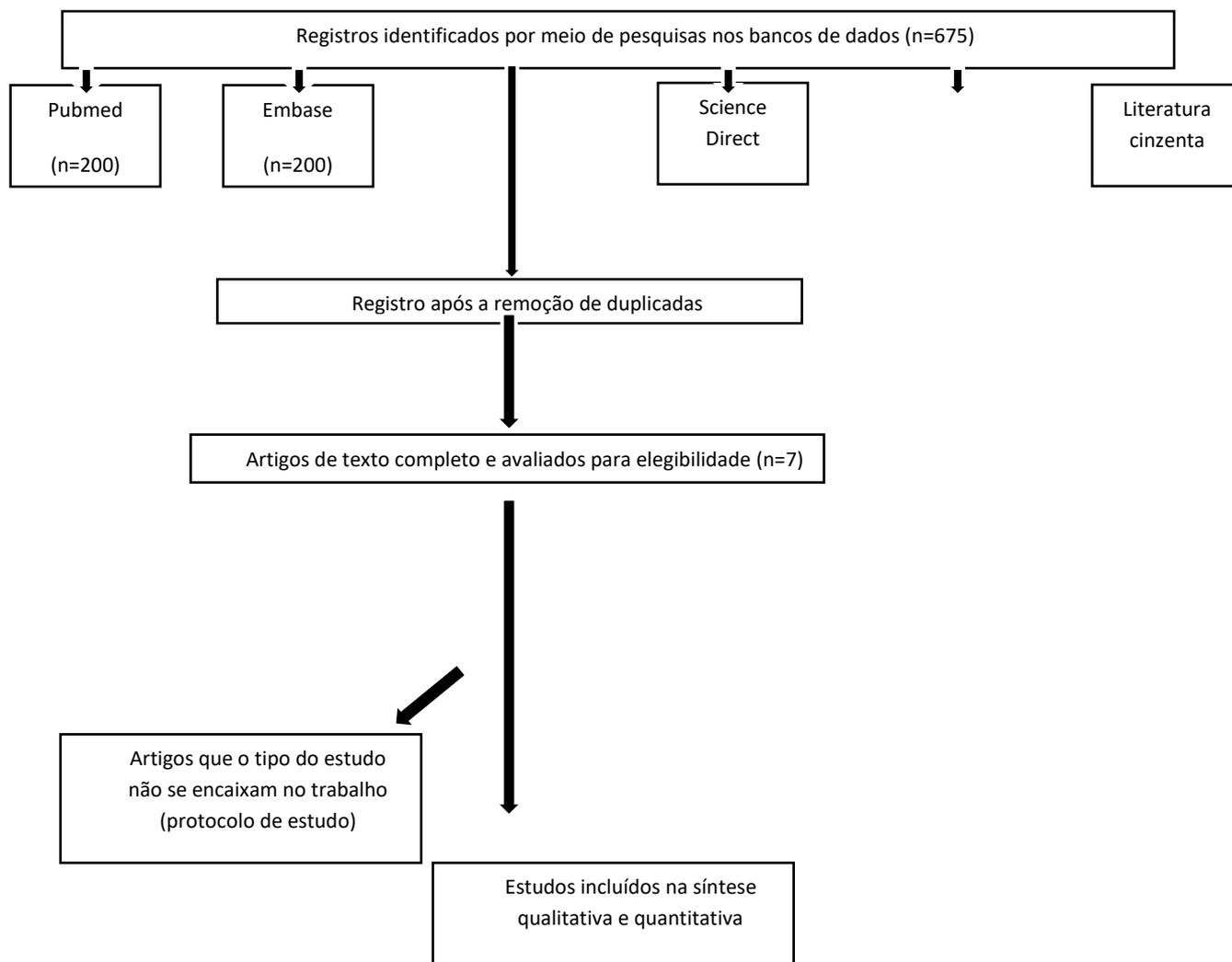
Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA) (Moher et al., 2009).

As estratégias de busca de palavras apropriadas foram construídas e adaptadas para pesquisa para cada banco de dados. O software EndNote X8® (Thompson Reuters, New York, NY) foi usado para gerenciar as referências e remover itens duplicados.

Foram incluídos incluiu ensaios clínicos randomizados avaliando a eficácia do tratamento periodontal na hiperplasia gengival induzida por medicamentos e foram excluídos revisões de literatura, relatos de casos, cartas ao editor, protocolos de estudos clínicos, observações clínicas, opiniões, capítulos de livros, resumos de reuniões, estudos que não detalhem o protocolo de tratamento periodontal, estudos que não detalhem o protocolo medicamentoso do paciente e estudos não escritos em idiomas usando um alfabeto latino (romano).

Estratégias de busca foram construídas para cada um dos seguintes bancos de dados: PubMed, Scopus e Web of Science. A busca na literatura cinzenta foi realizada no Google Acadêmico (limitada aos 50 primeiros artigos relevantes). As palavras-chaves utilizadas para construção das estratégias de busca foram: ***Periodontitis; Gingival hyperplasia; drug; Periodontal treatment; Periodontal parameters***. A busca incluirá todos os artigos publicados até a data posterior ao dia da qualificação desse projeto.

Figura 1 - Fluxograma.



Fonte: Autores (2022).

Após a remoção das publicações duplicadas, a seleção foi realizada em duas fases. Na fase 1, dois revisores e revisaram, independentemente, os títulos e resumos de todas as citações das bases de dados. Essa fase foi realizada usando um aplicativo da web para revisões sistemáticas (Rayyan®, Qatar Computing Research Institute, Doha, Qatar) (Ouzzani et al., 2016). Artigos que não atendem aos critérios de inclusão foram excluídos. Na fase 2, os mesmos revisores aplicaram, independentemente, os critérios de inclusão e exclusão aos textos completos dos artigos. Um examinador avaliou criticamente a lista de referência dos estudos selecionados pelos revisores. Qualquer desacordo na primeira ou segunda fase foi resolvido quando os dois primeiros revisores chegaram a um acordo. Quando não chegaram a um consenso, o terceiro e quarto revisores participaram da decisão final (Cetira, et al 2020).

Um autor extraiu os dados dos estudos selecionados. Um segundo autor cruzou todas as informações obtidas. Qualquer desacordo entre os dois autores foi discutido até a sua completa resolução. Um terceiro autor (LHTS) decidiu quando os dois autores não chegaram a um acordo (Cetira, et al 2020).

Dos estudos selecionados foram registrados as seguintes informações:(1) ano de publicação; (2) desenho metodológico; (3) participantes (tamanho da amostra, sexo e idade); (4) tipo de tratamento periodontal, (5) estágio e grau da periodontite; (6) parâmetros clínicos periodontais (profundidade de sondagem (PS), sangramento a sondagem (SS), edema,

perda óssea alveolar), (7) tamanho da hiperplasia gengival, (8) tempo de evolução da hiperplasia, (9) medicação em uso pelos pacientes, (10) tempo de uso da medicação, (11) resultados de interesse para a revisão sistemática.

3. Resultados

Inicialmente, foram encontrados 675 estudos nas bases de dados eletrônicas Pubmed, Embase, Science Direct e na literatura cinzenta através do Pubmed Central. Em seguida, foi feita a remoção de duplicatas, os resumos e títulos de 669 artigos e 9 estudos relevantes foram selecionados para a leitura completa do texto. Nenhum artigo foi selecionado da literatura cinzenta. Os 9 estudos foram para avaliação de elegibilidade. Dois estudos foram excluídos por não possuírem medicamentos relacionados com a hiperplasia gengival ou algum tipo de associação. No final, 7 estudos atenderam aos critérios de inclusão e foram considerados para esta revisão sistemática.

Os 7 estudos selecionados falavam a respeito de populações diferentes: Turquia (Kantarci et al.,1999; Ilgenli et al.,1999; Vardar et al., 2005), China (Fang et al., 2021), Suécia (Dahllöt et al., 1986), Alemanha (Dannewitz et al., 2010; Castronovo et al., 2014). Foi totalizado 186 participantes com uma idade de 8 a 16 anos. Todos os estudos foram conduzidos em universidades com variação do número de participantes. Os fatores sociodemográficos dos respectivos países podem interferir nos resultados.

Os artigos foram publicados no período de 1986 a 2021, e tiveram um total de 186 pacientes do sexo feminino e masculino em todas as pesquisas. A idade média variou de 8 a 16 anos, mostrando ter uma variação de idades entre os participantes, outros artigos não indicaram a idade média dos pacientes (Kantarci et al., 1999; Castronovo et al., 2014; Ilgenli et al.,1999; Vardar et al., 2005; Dannewitz et al., 2010; Fang et al.,2021).

A maioria dos estudos tratou-se de estudos clínicos randomizados, teste controlado, comparativo e aleatório. Em relação as medicações avaliadas, quatro autores avaliaram Ciclosporina A (CsA) (Kantarci et al.,1999; Vardar et al., 2005; Ilgenli et al.,1999; Castronovo et al., 2014), outros dois autores avaliaram Nifedipina (Ilgenli et al.,1999; Fang et al.,2021), um autor avaliou Fenitoína (Dahllöt et al.,1986).

Os pacientes dos estudos apresentavam hiperplasia gengival. Outras denominações foram utilizadas para esse termo, como: supercrescimento gengival, aumento do tecido conjuntivo gengival e hiper crescimento gengival (Castronovo et al., 2014; Fang et al.,2021).

A maioria dos estudos tratou-se de estudos randomizados, duplo-cego, controlado por placebo.

O uso da medicação Ciclosporina A (CsA) foi associada ao crescimento gengival. Quando associado ao tratamento periodontal, apresentou uma redução expressiva no volume gengival, principalmente quando realizado a cirurgia periodontal (Castronovo et al., 2014). Avaliando a influência da CsA no crescimento gengival, outros três autores observaram essa associação (Kantarci et al.,1999; Vardar et al., 2005; Ilgenli et al.,1999).

A Nifedipina foi relacionada ao supercrescimento gengival e foi evidenciado que os pacientes que aderiram ao controle de placa bacteriana e a terapia periodontal tiveram sucesso no tratamento e na prevenção da hiperplasia gengival (Ilgenli et al.,1999; Fang et al.,2021).

Dahllöt et al., (1986) mostrou o desenvolvimento de supercrescimento gengival induzido por Fenitoína não pode ser evitado por controle de placa bacteriana e tratamento periodontal, mas retarda o desenvolvimento.

4. Discussão

A presente revisão sistemática investigou o uso de medicamentos associados a hiperplasia gengival. No geral, os estudos revelaram que todas as variáveis clínicas periodontais apresentaram reduções estatísticas quando o tratamento da hiperplasia gengival foi associado ao tratamento periodontal (Kantarci et al.,1999). Dahllöt et al., (1986) observou que o

desenvolvimento de supercrescimento gengival induzido por Fenitoína não pode ser evitado pelo controle de placa bacteriana do paciente e do cirurgião-dentista.

Um estudo de corte observacional envolvendo 68 pacientes tomando CsA e foi realizado na Unidade Periodontal da Escola de Ciências Odontológicas, concluindo que após terapia periodontal não cirúrgica, a hiperplasia gengival foi prevenida, e nos pacientes que desenvolveram, foi minimizada (Castronovo et al., 2014).

Ilgeli et al., (1999) avaliou os resultados da terapia periodontal cirúrgica em pacientes recebendo CsA ou nifedipina e que apresentam hiperplasia gengival. Um total de 38 pacientes, 22 com hiperplasia gengival induzida por CsA e 16 com hiperplasia gengival induzida por Nifedipina, foram incluídos neste estudo. Os autores obtiveram como resultado uma baixa recorrência de crescimento gengival em 13 dos 38 pacientes (34%) 18 meses após a cirurgia periodontal. Esses resultados demonstram que o tratamento periodontal influencia de maneira positiva na redução de prevenção do super crescimento gengival.

O tratamento da hiperplasia gengival induzida por drogas pode ser prejudicado pela necessidade de uso crônico da medicação e pela persistência de outros fatores de risco. A literatura sugere que, em pacientes que fazem uso crônico da medicação, a realização de medidas de autocontrole de placa bacteriana pelo paciente e profissional, pode ser um conceito de tratamento benéfico para o crescimento gengival induzido por drogas, reduzindo a necessidade de intervenção cirúrgica adicional (Dannewitz et al., 2010).

Foram avaliados outros artigos envolvendo doenças sistêmicas como hipertensão (Fang et al., 2021). Outro estudo avaliado que falava um pouco da ciclosporina A (CsA) que é uma potente droga imunossupressora utilizada em pacientes transplantados de órgãos para prevenir a rejeição do enxerto, mas tendo como principais medicamentos que induzem a hiperplasia gengival, obtendo resultados confiáveis (Vardar et al., 2005).

5. Considerações Finais

A presente revisão sistemática sugere que os pacientes que fazem o uso de medicamentos que induzem a hiperplasia gengival sejam acompanhados por um cirurgião dentista, pois vários estudos afirmam que por mais que seja feita uma higienização de forma correta, quase sempre ocorrerá o aumento gengival. De acordo com o desenvolvimento do caso, podendo passar até mesmo por alguns procedimentos cirúrgicos, como é o caso da gengivoplastia ou uma gengivectomia.

Devido a variabilidade das metodologias dos estudos, sugere-se que novos trabalhos de estudos clínicos são necessários para verificar a influência do tratamento periodontal na prevenção/redução da hiperplasia induzida por medicamentos.

Referências

- Amit, B. & Shalu, B. V. (2012). Gingival enlargement induced by anticonvulsants, calcium channel blockers and immunosuppressants: A review. *International Research Journal of Pharmacy*. 3(7), 116-9.
- Bharti, V. & Bansal, C. (2013). Supercrescimento gengival induzido por drogas: o inimigo da gengiva desvendado. *Jornal da Sociedade Indiana de Periodontologia*. 17(2), 182.
- Blloun, P. et al. (1994). Clinical assessment of gingival hyperplasia in patients treated with nifedipine. *Journal of Clinical Periodontology*. 21(4), 256-9.
- Dannewitz, B., Holtfreter, B. & Eickholz, P. (2021). Parodontitis—Therapie einer Volkskrankheit. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 64(8), 931-940.
- Darbar, U. R. et al. (1996). Combined treatment approach to gingival overgrowth due to drug therapy. *Journal of clinical periodontology*. 23(10), 941-944.
- Dongari, A., McDonnell, H. T. & Langlais, R. P. (1993). Drug-induced gingival overgrowth. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*. 76(4), 543-548.
- Santos, F. A., Carvalho, C. A & Pochapski, M. T. (2001). Crescimento gengival associado ao uso da fenitoína. Relato de um caso clínico (gingival overgrowth associated to use of phenytoin. a case report). *Publicatio UEPG: Ciências Biológicas e da Saúde*. 7(1).
- Doufexi, A., Mina, M. & Ioannidou, E. (2005). Gingival overgrowth in children: epidemiology, pathogenesis, and complications. A literature review. *Journal of periodontology*. 76(1), 3-10.

- Dragan, Y. P. et al. (1993). The initiation-promotion-progression model of rat hepatocarcinogenesis. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 202(1), 16-24.
- Foroozan, R. (2018). Vigabatrin: lessons learned from the United States experience. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 38(4), 442-450.
- Guimarães, J. (2007). Hiperplasia gengival medicamentosa: parte I. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*. 13, 33-36.
- Kilpatrick, N. M. et al. (1997). Gingival overgrowth in pediatric heart and heart-lung transplant recipients. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 16(12), 1231-1237.
- Kimball, O. P. (1939). The treatment of epilepsy with sodium diphenyl hydantoinate. *Journal of the American Medical Association*. 112(13), 1244-1245.
- Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G. & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature reviews Disease primers*. 3(1), 1-14.
- Kopp, C. M. C. et al. (2008). Behavior problems in children with tuberous sclerosis complex and parental stress. *Epilepsy & Behavior*. 13(3), 505-510.
- KWAN, P. & BRODIE, M. J. (2004). Drug treatment of epilepsy: when does it fail and how to optimize its use? *CNS spectrums*. 9(2), 110-119.
- Lin, K. Guilhoto, L. M. F. F. & Yacubian, E. M. T. (2007). Drug-induced gingival enlargement-Part II. Antiepileptic drugs: not only phenytoin is involved. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*. 13, 83-88.
- Lopes, A. M. (2009). Hiperplasia gengival associada ao uso da fenitoína. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*.
- Maior, T. C. P. S., Furquim, M. & Kempinski, E. M. B. C. (2008). Distúrbios associados à paralisia cerebral e a abordagem da equipe interdisciplinar. *Uningá Journal*. 15(1).
- Manuelli, M. et al. (2019). Oral mucosal complications in orthodontic treatment. *Minerva Stomatologica*. 68(2), 84-88.
- Marshall, R. I. & Bartold, P. M. (1998). Medication induced gingival overgrowth. *Oral diseases*. 4(2), 130-151.
- Mcnamara, J. O. (1994). Cellular and molecular basis of epilepsy. *Journal of Neuroscience*. 14(6), 3413-3425.
- Meraw, S. J. & Sheridan, P. J. (1998). Medically induced gingival hyperplasia. *Mayo Clinic Proceedings. Elsevier*. 1196-1199.
- Messer, R. & Knupp, K. G. (2020). Infantile spasms: opportunities to improve care. *Seminars in Neurology*. 236-245.
- Nery, E. B. et al. (1995). Prevalence of nifedipine-induced gingival hyperplasia. *Journal of periodontology*. 66(7), 572-578.
- Pesaturo, K. A., Spooner, L. M. & Belliveau, P. (2011). Vigabatrin for infantile spasms. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 31(3), 298-311.
- Piattelli, A., Petrelli, I. & Fanci, P. (1993). Regression following reduction of the daily drug dosage in cyclosporin A-induced gingival overgrowth in bone marrow transplant recipients. *Acta stomatologica Belgica*. 90(3), 171-176.
- Rateitschak-Plüss, E. M. et al. (1983). Initial observation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. *Journal of clinical periodontology*. 10(3), 237-246.
- Rees, T. D. & Levine, R. A. (1995). Systematic drugs as a risk factor for periodontal disease initiation and progression. *Compendium*. 16(1), 20.
- Ristic, M. et al. (2008). Effects of fixed orthodontic appliances on subgingival microflora. *International journal of dental hygiene*. 6(2), 129-136.
- Rocha, G. P., Batista, B. H. & Nunes, M. L. (2004). Orientações ao pediatra sobre o manejo das drogas psicoativas e antiepilépticas. *Jornal de Pediatria*. 80(2), 45-55.
- Santos, M. E. S. M. & Costa, W. R. M. (2004). Terapêutica cirúrgica da hiperplasia fibrosa inflamatória-relato de caso/ surgical therapy of fibrous inflammatory hyperplasia: a case report. *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial*. 4(4), 241-245.
- Seymour, R. A. & Jacobs, D. J. (1992). Cyclosporin and the gingival tissues. *Journal of clinical periodontology*. 19(1), 1-11.
- Sherman, L. G. & Liang, C. (1983). Nifedipine in chronic stable angina: a double-blind placebo-controlled crossover trial. *The American Journal of Cardiology*. 51(5), 706-711.
- Sohal, G., Dave, M. & Patel, N. (2021). Dental implications of some commonly prescribed medicines. *Drug and Therapeutics Bulletin*. 59(9), 135-138.
- Steele, R. M., Schuna, A. A. & Schreiber, R. T. (1994). Calcium antagonist-induced gingival hyperplasia. *Annals of internal medicine*. 120(8), 663-664.
- Tyldesley, W. R. & Rotter, E. (1984). Gingival hyperplasia induced by cyclosporin-A. *British dental journal*. 157(9), 305-309.
- Usinger, R. L., Olivera, G. & Dirschnabel, A. J. (2016). Hiperplasia gengival induzida por fármacos. *Ação Odonto*. 1.
- Varona, J., Escribano, E. & Martín-Calderón, J. L. (2001). Fenobarbital: farmacocinética, toxicología y monitorización por el laboratorio. *Revista de Diagnóstico Biológico*. 50(1), 13-16.