

AUMENTO GENGIVAL INFLUENCIADO POR DROGAS

• *uma revisão de literatura* •

Tallita Evellyn Braga Mendes^a
Lennon Barreto Cerqueira^b
Maria Cecília Fonsêca Azoubel^c

Resumo

O aumento gengival influenciado por drogas é caracterizado pelo crescimento excessivo do tecido gengival circunjacente à região das papilas interdentais. Somente nos casos mais graves é capaz de recobrir os elementos dentários e interferir na nutrição do indivíduo. Os principais fármacos associados a este tipo de alteração são: nifedipina, ciclosporina e fenitoína. As consultas de caráter preventivo são fundamentais para os indivíduos que apresentam risco de desenvolver esta alteração gengival, bem como o diagnóstico precoce, e ambos podem melhorar consideravelmente o prognóstico do paciente. O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre o aumento gengival influenciado por drogas, enfatizando os principais fármacos que podem ocasioná-lo, bem como os tratamentos indicados para este tipo de alteração.

Palavras-chave: Hipertrofia. Hiperplasia. Gengival. Medicamento.

DRUG-INDUCED GINGIVAL

• *a literature review* •

Abstract

The drug-induced gingival overgrowth is characterized by the excessive growth of gingival tissue surrounding the region of the interdental papillae. Only in severe cases can cover the dental elements and interfere the individual nutrition. The main associated drugs with this type of alteration are nifedipine, cyclosporine and phenytoin. Consultation preventive are fundamental for individuals who present risk

Corresponding author: mcfazoubel@gmail.com

- Graduanda do curso de Odontologia da Faculdade União Metropolitana de Educação e Cultura.
- Graduando do curso de Odontologia da Faculdade União Metropolitana de Educação e Cultura.
- Doutora em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Ceará. Professora das áreas de Periodontia e Farmacoterapia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e da Faculdade União Metropolitana de Educação e Cultura.

of developing this kind of gingival alteration, as well as early diagnosis, and both can considerably to improve the patient prognosis. The purpose of this paper is to conduct a literature review concerning the drug-induced gingival overgrowth, emphasizing the main drugs that can occasion it, as well as, the treatments indicated for this type of alteration.

Keywords: Hyperplasia. Hypertrophy. Gingival. Drug.

INTRODUÇÃO

O aumento gengival é uma condição comumente encontrada nas doenças inflamatórias, mas que também pode ocorrer devido a condições que podem desencadear tal alteração, a exemplo da administração de fármacos (ciclosporina, fenitoína, nifedipina). A este último tipo de aumento gengival dá-se o nome de aumento gengival influenciado por drogas.⁽¹⁾

Segundo Martorelli-Farias et al.,⁽²⁾ o aumento gengival influenciado por drogas é observado principalmente na região das papilas interdentais. Em casos mais exacerbados, o tecido gengival pode recobrir os elementos dentários, podendo causar comprometimento na fonação e interferindo no fator nutricional do indivíduo. A coloração pode ser normal ou eritematosa, dependendo do grau da inflamação, e a superfície pode apresentar-se de várias formas: plana, pontilhada ou granular.

Diante de um indivíduo que apresente o quadro de hiperplasia/hipertrofia gengival, o profissional deverá estar atento no que diz respeito à importância da inter-relação multidisciplinar, envolvendo o médico e o cirurgião-dentista, a fim de evitar ou reduzir os riscos de sua ocorrência. É também relevante o cuidado que o profissional deve ter ao realizar a anamnese, considerando sempre a história médica do paciente.

Em virtude do crescente número de pacientes que comparecem ao consultório odontológico

apresentando alterações sistêmicas e, consequentemente, utilizando algum tipo de medicamento que ocasionalmente tenha como efeito adverso o surgimento do aumento gengival, estudos vêm sendo realizados com a finalidade de investigar a relação desses fármacos com a saúde bucal e quais os impactos negativos que os mesmos podem causar à saúde geral do indivíduo.

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre o aumento gengival influenciado por drogas, enfatizando os principais fármacos que podem ocasioná-lo, bem como, o tratamento indicado para este tipo de alteração.

REVISÃO DE LITERATURA

O aumento gengival é considerado uma alteração não neoplásica e, quando induzido pelo uso de medicamentos, é decorrente primordialmente da resposta inflamatória e imunológica do hospedeiro, podendo assim, afetar os tecidos periodontais.

Segundo Triveni et al.,⁽³⁾ o aspecto clínico se caracteriza pelo aumento gengival na região das papilas interdentais, propagando-se posteriormente para a gengiva marginal, tornando-se difusa; a gengiva inserida não é muito envolvida, a não ser secundariamente com a evolução do processo (Figura 1).



Figura 1. Aspecto clínico do aumento gengival influenciado por drogas

Dias et al.⁽⁴⁾ acreditam que o biofilme não é considerado um fator etiológico para o aumento gengival influenciado por drogas, mas sim um fator contribuinte. A severidade está correlacionada positivamente com o deficiente controle de biofilme bacteriano medido pelo grau de inflamação, ou seja, quanto maior o aumento gengival, maior a tendência de acumular o biofilme e consequentemente mais elevado o nível da inflamação.

Paraguassú et al.⁽⁵⁾ descreveram que o padrão histológico encontrado em todos os aumentos gengivais influenciados por drogas (também denominados hipertrofias) são semelhantes. Constituído de epitélio pavimentoso estratificado queratinizado, com áreas de acantose e delgadas projeções epiteliais que se estendem profundamente em direção ao conjuntivo. Em contrapartida, quando o indivíduo apresenta um quadro de hiperplasia é predominante o edema vascular acompanhado de um infiltrado de células inflamatórias⁽⁶⁾ (Figura 2).

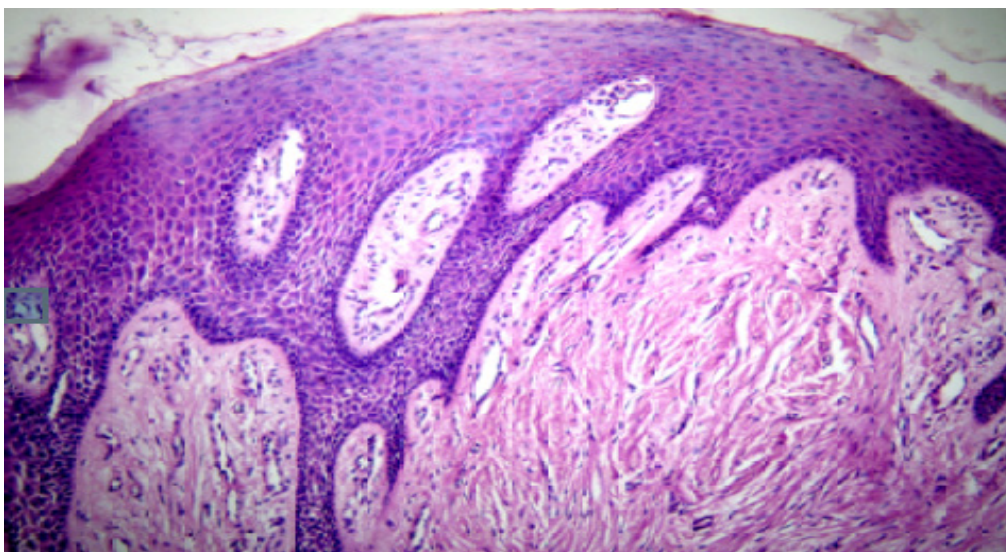


Figura 2. Aspecto histológico do aumento gengival influenciado por drogas. Observar a presença de epitélio pavimentoso estratificado queratinizado com tecido conjuntivo rico em colágeno e células inflamatórias crônicas⁽⁶⁾

Paz et al.⁽⁷⁾ afirmaram que a prevalência da alteração gengival entre as três categorias de fármacos é distinta. Com o uso da fenitoína é de 50% dos pacientes que usam este fármaco; já na ciclosporina A, a prevalência varia entre 25% a 81%. Entre os pacientes que usam os bloqueadores dos canais de cálcio, o aumento gengival secundário à anlodipina apresenta prevalência de 3,3%, sendo inferior à taxa de pacientes em uso de nifedipina (47,8%).

Sobre o aumento gengival, James e Linden⁽⁸⁾ apontaram que a exuberância deste está ligada a fatores como: pobre higiene oral, inflamação gengival pré-existente e terapia associada a uma combinação de drogas indutoras do aumento gengival. Dentro desse contexto, De Souza et al.⁽⁹⁾ pontuaram que é questionável se o biofilme é um fator contribuinte ou uma consequência das alterações gengivais. O severo crescimento do tecido gengival pode levar ao surgimento de pseudo-bolsas, consi-

derável ambiente para a colonização de bactérias patogênicas.⁽¹⁰⁾

Seymour et al.⁽¹¹⁾ relataram que o aumento gengival medicamentoso é mais prevalente em crianças e adolescentes e tem predileção pelos tecidos gengivais da região anterior.

Dias et al.⁽⁴⁾ afirmaram que o aumento de volume gengival pode ser encontrado em diversas patologias. Portanto, no diagnóstico diferencial devem ser incluídos os processos proliferativos não neoplásicos como o granuloma piogênico, lesão periférica de células gigantes, papiloma e condiloma acuminado. Além disso, aparece como um sinal clínico em doenças hereditárias e malignas (como a leucemia monocítica). A partir disso, deve-se ressaltar a importância da anamnese e do exame clínico bem realizado, pois ambos são fatores complementares para a definição concisa do diagnóstico (Figura 3).

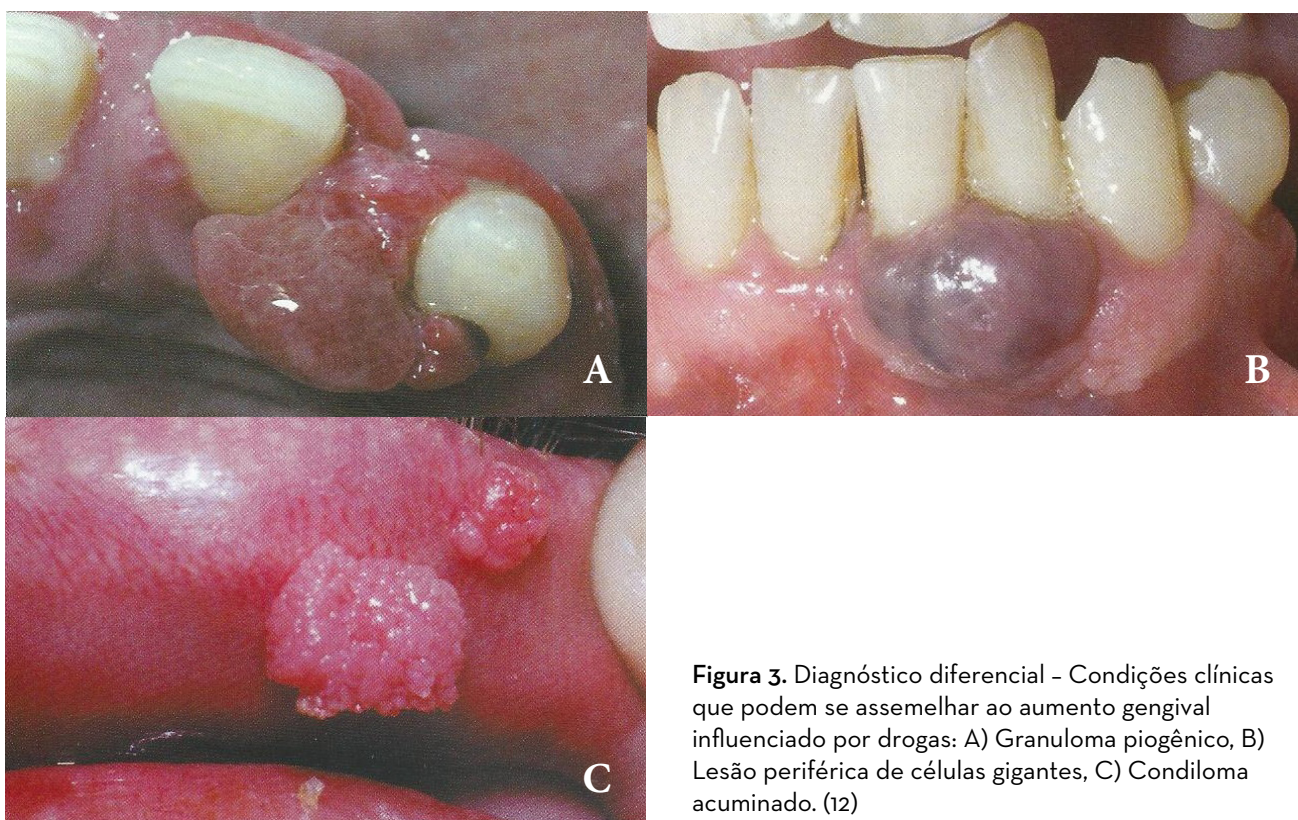


Figura 3. Diagnóstico diferencial - Condições clínicas que podem se assemelhar ao aumento gengival influenciado por drogas: A) Granuloma piogênico, B) Lesão periférica de células gigantes, C) Condiloma acuminado. (12)

FÁRMACOS IMUNOSSUPRESSORES (CICLOSPORINA)

A ciclosporina é um medicamento de uso frequente em pacientes transplantados. Em 1983, Rateitschak-Plüss et al.⁽¹³⁾ relataram pela primeira vez um caso de aumento gengival provocado por este medicamento. Passado alguns anos, outros estudiosos também notaram essa alteração. O exato mecanismo de ação do referido fármaco, não é bem elucidado, mas parece agir de forma seletiva e reversível, inibindo os linfócitos T auxiliares, que desempenham um papel relevante nas respostas imunológicas celular e humoral.⁽¹⁴⁾ As suas principais reações adversas são: nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, tremores, hirsutismo, hipertensão leve, anemia, crescimento gengival e, em raras instâncias, linfoma.⁽¹⁵⁾

Kumar et al.⁽¹⁶⁾ citaram que alguns fatores de risco podem contribuir consideravelmente para a ocorrência do aumento gengival, dentre eles, a idade, sexo, dose e duração da terapia. Este efeito adverso pode surgir com três meses de terapia, sendo mais comum em pacientes que fazem associação da nifedipina. Estudos de cultura de células demonstraram que a ciclosporina tem efeito direto na sub-população dos fibroblastos; a estimulação destes poderá ocasionar a síntese protéica e produção de colágeno.⁽¹⁵⁾ Além disso, assim como ocorre com a fenitoína, ela ocasiona uma diminuição do influxo de ácido fólico celular, o que afeta diretamente a degradação do colágeno extracelular, levando ao seu acúmulo intersticial.⁽⁴⁾

Lima⁽¹⁷⁾ acredita que um acompanhamento odontológico prévio e após transplantes assegura a redução de comprometimentos à saúde bucal destes pacientes imunossuprimidos. Além disso, foi observado que indivíduos que utilizam esta medicação por tempo prolongado pode mostrar estabilização do aumento gengival, descartando assim a necessidade de alteração da medicação.

FÁRMACOS BLOQUEADORES DOS CANALIS DE CÁLCIO (NIFEDIPINA)

Utilizados para desordens cardiovasculares, com indicação precisa para angina, hipertensão e taquicardia. James e Linden⁽⁸⁾ enfatizaram que alguns indivíduos podem desenvolver efeitos adversos, sendo na sua maioria associados à ação vasodilatadora da nifedipina: hipotensão, fraqueza, nervosismo, câimbras musculares, palpitações, dispnéias, dores de garganta e aumento gengival. Segundo Eroglu et al.,⁽¹⁸⁾ a nifedipina inibe a entrada de cálcio no músculo cardíaco e tem ação vasodilatadora que promove redução da pressão arterial.

Entre os antagonistas dos canais de cálcio, é o fármaco mais relacionado ao aumento gengival induzido por medicamentos. De acordo Brunet et al.⁽¹⁹⁾ a produção de células é norteeda pelo influxo de cálcio, além disso, os fibroblastos de indivíduos submetidos à terapêutica com este medicamento podem ocasionar na produção de uma forma inativa de colagenase, o que promove um aumento na matriz extracelular. Constata-se que o aumento gengival se apresenta clinicamente com maior severidade, quando combinado (ciclosporina-A + nifedipina), em especial no paciente que recebe transplante renal, em razão da hipertensão arterial ser constante neste.⁽²⁰⁾

FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES (FENITOÍNA)

A fenitoína é o medicamento de primeira escolha para o tratamento de pacientes epiléticos e, em alguns casos de portadores de depressão, devido ao seu favorável custo-benefício. Apesar de ser um fármaco com boas propriedades, apresenta efeitos adversos importantes, sendo um deles o aumento gengival. De acordo Clementini et al.,⁽²¹⁾ Kimball⁽²²⁾ e Devanna⁽²³⁾ cerca de 50% dos indivíduos que utilizam essa medicação apresentam tal alteração. Kimball⁽²²⁾ foi o pesquisador que apresentou na lite-

ratura o primeiro relato de caso clínico envolvendo o aumento gengival induzido por fenitoína.

Segundo Martorelli-Farias et al.,⁽²⁾ seu efeito característico é estabilizar as membranas de células nervosas em relação ao influxo dos íons sódio, potássio e cálcio, tanto durante o repouso quanto durante o potencial de ação. Assim, impede que haja deflagrações neurais repetitivas provocadas pela passagem de corrente intracelular, sem causar depressão no sistema nervoso central. Suas principais reações adversas: alterações psíquicas, ataxia (falta de coordenação muscular), aumento da taxa de glicose no sangue, confusão mental, constipação, crescimento de pêlos no corpo e no rosto, insônia, náusea, osteomalácia, queda na pressão

arterial, distúrbios visuais e também o crescimento gengival. Segundo Moda-Preeti et al.⁽²⁴⁾ e Devanna⁽²³⁾ essa alteração no tecido gengival poderá surgir após três meses de uso da medicação. Experimentos mostram que a fenitoína estimula a proliferação de células semelhantes a fibroblastos e epitélios. Ela pode induzir uma diminuição na degradação do colágeno, como resultado da produção de uma colagenase fibroblástica inativa.⁽¹⁴⁾

As faixas etárias mais acometidas são: as crianças, adolescentes, adultos jovens até 30 anos de idade.⁽¹¹⁾ Os pacientes edêntulos raramente apresentam este quadro de aumento gengival induzido por fenitoína.⁽²⁾

Quadro 1. Inter-relação fármaco-aumento gengival influenciado por drogas

| FÁRMACO | INDICAÇÕES MÉDICAS | FATORES QUE CONTRIBUEM PARA O AUMENTO GENGIVAL | PREVALÊNCIA DE OCORRÊNCIA DO AUMENTO GENGIVAL |
|--------------|------------------------------------|---|---|
| Ciclosporina | Pacientes transplantados | Diminuição do influxo de ácido fólico celular, que ocasiona a redução da degradação de colágeno e promove o acúmulo intersticial(4) | 25-81% (7) |
| Nifedipina | Desordens cardiovasculares | Fibroblastos ocasionam a produção de uma forma inativa de colagenase, promovendo aumento da matriz extracelular(19) | 47,8% (7) |
| Fenitoína | Tratamento de pacientes epiléticos | Estimula a proliferação de células semelhantes a fibroblastos, que causam a diminuição na degradação de colágeno.(14) | 50% (7) |

TRATAMENTO DO AUMENTO GENGIVAL INFLUENCIADO POR DROGAS

O tratamento do aumento gengival influenciado por drogas envolve desde condutas menos invasivas, a exemplo da alteração de esquemas medicamentosos, até a execução de técnicas cirúrgicas excisionais e, nesse contexto, fatores como viabili-

dade clínica e comprometimento funcional/estético vão nortear a escolha terapêutica.

Pedron et al.⁽¹⁾ enumeraram diversas modalidades de tratamento, que podem inclusive serem combinadas: substituição da droga por outra(s)

que minimize(m) a ocorrência do aumento gengival (quando houver viabilidade clínica nessa alteração); tratamento periodontal básico, que consiste em sessões de raspagem, alisamento radicular e polimento corono-radulares e orientação da higiene bucal para controle do biofilme; tratamento cirúrgico, a fim de promover a remoção do excesso gengival. Segundo os autores essa última opção de tratamento deverá ser adotada quando as intervenções anteriormente citadas não forem resolutivas ou nos casos em que o paciente apresentar aumento gengival exuberante.⁽⁵⁾

Técnicas cirúrgicas mais atuais e menos invasivas como a gengivoplastia e gengivectomia realizadas com o laser de dióxido de carbono também têm sido propostas para o tratamento do aumento gengival influenciado por drogas e apresentam como principais vantagens: hemostasia, redução da dor pós-operatória e edema.^(15,25) Entretanto, ainda carecem de elucidação acerca da eficácia.⁽²⁵⁾

DISCUSSÃO

Existem diversos fármacos que podem ser associados ao aumento gengival. Entretanto, os mais comumente relacionados foram discutidos nesta revisão de literatura: ciclosporina, nifedipina e fenitoína. Amit e Shalu⁽²⁶⁾ salientaram que apesar de cada medicamento obter um efeito farmacológico distinto, todos eles podem atuar de forma semelhante em um tecido alvo, ou seja, neste caso o tecido gengival, remetendo assim à características clínicas e histológicas semelhantes.

Segundo Brunet et al.,⁽¹⁹⁾ uma propriedade que é comum a essas três classes de medicamentos é que todos eles afetam diretamente o metabolismo do cálcio celular. Nesse contexto, é cabível pontuar que a produção celular de colagenase é modulada pelo influxo de cálcio, os fibroblastos de pacientes tratados com estes medicamentos podem produzir uma forma inativa da colagenase, sendo responsável por um aumento na matriz extracelular;^(4,26) Tais autores sustentam essa premissa, o que contribui para validar a aceitação da sua veracidade.

Diversos fatores de risco para a ocorrência do aumento gengival vêm sendo explorados e apontados como modificadores da magnitude clínica do aumento gengival, contribuindo para a sua exacerbação. Dentre eles encontram-se: biofilme; doença periodontal; idade, gênero e etnicidade; predisposição genética; associação de fármacos.^(4,21, 22,25,26, 27, 28,29)

Em relação ao manejo do paciente de risco para a ocorrência do aumento gengival, a literatura científica é consensual no que diz respeito à adoção de uma higiene bucal rigorosa, de forma a realizar a escovação pelo menos três vezes ao dia, utilização de solução antisséptica e realizar raspagens com o ultrassom.^(2,4,5,6,15,18,30) É cabível pontuar as particularidades de indivíduos que fazem uso da fenitoína, os quais geralmente apresentam algum tipo de comprometimento neurológico; sendo assim, podem **não** estar aptos a desenvolver uma adequada higiene bucal, favorecendo o risco de desenvolver a alteração gengival. Nesse sentido, diversos autores pontuam que é necessária a realização de consultas odontológicas mais frequentes e em curto intervalo de tempo, pelo menos uma vez por mês, a fim de reduzir a probabilidade de desenvolver o aumento gengival.

Considerando a suspensão e a alteração do fármaco, existem situações em que isso não se faz necessário, como o caso do uso de ciclosporina, que usada cronicamente pode apresentar a estabilização do quadro de aumento gengival.⁽¹⁷⁾ Ao médico cabe avaliar a possibilidade de tal alteração a partir da relação risco-benefício, para situações e medicações específicas.

É unânime na literatura que é indispensável o diagnóstico precoce desta alteração. Para isto, o profissional precisa realizar um exame clínico de forma cuidadosa, somado a uma anamnese bem detalhada, de modo a investigar as medicações que o paciente faz uso, bem como, o seu comprometimento sistêmico.^(4,5,20) Nesse ensejo convém salientar a importância da relação multidisciplinar entre médico e cirurgião-dentista.^(4,5,24,30)

Ainda no contexto de modalidade terapêutica, é relevante pontuar a terapia cirúrgica periodontal, que envolve técnicas que podem ser empregadas de forma complementar à terapia básica (instruções de higiene oral, raspagem supra e subgingival e profilaxia)^(4,10,15) onde se incluem: a gengivectomia/gengivoplastia convencional^(4,5,20) ou a laser.^(4,15) Também é importante avaliar outros fatores, tais como: restaurações com sobrecontornos ou outras situações semelhantes que favorecem o acúmulo de biofilme, com o objetivo de eliminar tais fatores de retenção.^(4,17) Além disso, deve-se enfatizar que, mesmo após a remoção do tecido gengival, a recidiva é comum, principalmente em indivíduos com menos de vinte e cinco anos de idade. Isto se deve principalmente ao fato desta faixa etária apresentar higiene bucal deficiente.^(5,30)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O aumento gengival é considerado um efeito colateral comum nos fármacos abordados. Como forma de evitar o surgimento desta alteração, compete ao profissional estar atento às medicações que os seus pacientes utilizam, bem como aos seus efeitos adversos sistêmicos. Além disso, o profissional poderá realizar intervenções que minimizem os riscos do surgimento do aumento gengival, como por exemplo: instrução de higiene oral, eliminação de fatores retentivos e terapia periodontal não cirúrgica. É importante que o cirurgião dentista e o médico trabalhem de forma associada, para que o diagnóstico e a implementação dos tratamentos (odontológico e médico) seja feita de forma integrada, visando a otimização da condição clínica do paciente.

REFERÊNCIAS

Pedron IG, Gomes T, Loureiro CCS, Aburad A, Adde CA. A doença periodontal como fator etiopatogênico à hiperplasia gengival inflamatória. *Rev. odonto*, 2009; 17(34):76-81.

Martorelli-Farias SB, Andrade FBM, Martorelli FO, Marinho EV, Melo JF, Silva ACL. Crescimento tecidual fibromatoso atípico relacionado ao uso da fenitoína - relato de caso. *Int J Dent*, 2008; 7(1):69-72.

Triveni MG, Rudrakshi C, Mehta DS. Amlodipine-induced gingival overgrowth. *J Indian Soc Periodontol*. 2009; 13(3):160-3.

Dias GS, Osório VV, Almeida A. Aumento de volume gengival induzido por fármacos. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac*, 2010; 51(3):177-84.

Paraguassú GM, De Castro ICV, Dos Santos MC, Ferraz EG, Pinto-Filho JM. Aspectos periodontais da hiperplasia gengival modificada por anticonvulsivantes. *ClipeOdonto*, 2012; 4(1):26-30.

Kalburge JV, Rashmi M. Unilateral gingival enlargement - A case report. *Pravara Med Rev*, 2010; 2(2):25-8.

Paz OAG, Brito VF, Xerfan EMS. Hipertrofia gengival induzida por anlodipina. *Rev. bras. clin. med.* 2011; 9(2):150-3.

James JA, Linden GJ. Nifedipine-induced gingival hyperplasia. *Dent Update*. 1992; 19(8):440-1.

De Souza DF, Chiapinotto GA, Martos J. Indução de hiperplasia gengival associada ao uso de bloqueadores do canal de cálcio. *RSBO*. 2009; 6(4):448-52.

Rana ZA, Ullah A, Qaim-Ud-Din, Qadir U. Nifedipine-Induced gingival hyperplasia. *Ann. Pak. Inst. Med. Sci.* 2008; 4(2):125-6.

Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*. 1996; 23:165-75.

Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Tumores dos tecidos moles. In: Neeville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia oral e maxilofacial*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p. 509-72

Rateitschak-Pluss EM, Hefti A, Loertscher R, Thiel G. Initial observation that cyclosporine-A induces gingival enlargement in man. *J Clin Periodontol* 1983; 10:237-46.

Carranza FA, Hogan EL. Aumento gengival. In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA. *Periodontia clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 250-66.

Hegde R, Kale R, Jain AS. Cyclosporine and amlodipine induced severe gingival overgrowth -

- etiopathogenesis and management of a case with electrocautery and carbon-dioxide (CO₂) Laser. *J Oral Health Comm Dent*, 2012; 6(1):34-42.
- Kumar A, Kumar V, Singh J, Dutta S. Drug induced gingival hyperplasia: an updated review. *IJPTS*, 2011; (1):34-42.
- Lima RB. Hiperplasia gengival medicamentosa associada ao uso de inibidores da calcineurina: revisão de literatura. *Arq. méd. hosp. Fac. Ciênc. Méd. Santa Casa São Paulo*. 2009; 54(3):113-8.
- Eroglu M, Uz O, Isilak Z, Tezcan M, Kilicaslan F, Yiginer O. Nifedipine-induced gingival hyperplasia: an overlooked adverse effect. *J Clin Case Rep*. 2012; 2(16):225.
- Brunet L, Miranda J, Farre M, Berini L, Mendieta C. Gingival enlargement induced by drugs. *Drug Saf*. 1996; 15:219-31.
- Gusmão ES, Cimões R, Coelho RS, Filho Milhomens JA, Santos RL, Sales GCF. Diagnóstico e tratamento do aumento gengival induzido por drogas. *Rev. cir. traumatol. buco-maxilo-fac*. 2009; 9(1):59-66.
- Clementini M, Vitorinni G, Crea A, Gualano MR, Macrí LA, Deli G, La Torre G. Efficacy of AZM therapy in patients with gingival overgrowth induced by Cyclosporine A: a systematic review. *BMC Oral Health*. 2008; 8(34):1-7.
- Kimball CP. The treatment of epilepsy with sodium diphenylhydantoin. *JAMA*. 1939;112(2):1244-6.
- Devanna R, K A. Interdisciplinary management of a patient with a drug-induced gingival hyperplasia. *Contemp Clin Dent*. 2010; 1:171-6.
- Moda P, Moda A, Panday P. Phenytoin-induced gingival enlargement: Multidisciplinary clinical management: a case report. *Int J Dent Case Reports*, 2012; 2(5): 9-14.
- Amit B, Shalu BV. Gingival enlargement induced by anticonvulsants, calcium channel blockers and immunosuppressants: A review. *IRJP*. 2010; 3(7):116-9.
- Nayyar AS. Phenytoin and gingival enlargement: A brief overview of etio-pathogenesis. *IJHSR*, 2012; 2(1):127-34.
- Do Amaral SM, Miranda AMMA, Pires FR. Reações medicamentosas na cavidade oral: aspectos relevantes na Estomatologia. *Rev. bras. odontol*. 2009; 66(1):41-53.
- Mitic K, Popovska M, Pandilova M, Jovanovic R, Spasovski G, Nikolov V. The role of inflammation and apoptosis in cyclosporine A - induced gingival overgrowth. *Bosn J Basic Med Sci*. 2013; 13(1):16-20.
- Da Silva RA, Martins-Bandolin EDO, Martins-Fábio. Gengivectomia e gengivoplastia nos dias atuais: Indicações, contra-indicações e diferenciações técnicas. *Cadernos de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde*, 2010; 12(12):119-33.
- Oliveira-Junior AD, Afonso M. Crescimento gengival associado ao uso da fenitoína. *Revista Odontológica do Planalto Central*. 2013; 3(1):26-34.