

AUMENTO GENGIVAL CAUSADO POR AMLODIPINA DE USO CRÔNICO – RELATO DE CASO CLÍNICO

Samantha Cardoso de Andrade¹, Luciana Silva Regueira¹, Cristiano Pascoal², Alisson Guedes Pessoa²

1.Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Pernambuco, Brasil. 2.Faculdade de Odontologia do Recife (FOR), Pernambuco, Brasil.

RESUMO

A etiologia do crescimento gengival é multifatorial, podendo estar associada a processos inflamatórios, respiração bucal, deficiência de vitamina C, hereditariedade, doenças malignas, alterações hormonais e como efeito adverso no caso da administração sistêmica de algumas drogas. O aumento gengival induzido por drogas é uma condição benigna, indolor que pode acometer todos os tipos de gengiva. As classes de drogas mais conhecidas relacionadas ao aumento gengival são os anticonvulsivantes (Fenitoína), imunossupressores (Ciclosporina A) e os bloqueadores dos canais de cálcio usados como anti-hipertensivos. Desses os mais comumente associados são a Nifedipina, Verapamil e por último a amlodipina, pouco relatado na literatura. Este trabalho tem como objetivo apresentar um caso clínico de aumento gengival causado pela amlodipina, um agente bloqueador dos canais de cálcio, numa paciente do sexo feminino, 45 anos, hipertensa, em uso da medicação há 8 anos associado com a Losartana que é um conhecido fármaco antagonista dos receptores de angiotensina.

Palavras-chave: aumento gengival; amlodipina; bloqueador dos canais de cálcio; efeitos adversos; fármaco; manifestação oral.

INTRODUÇÃO

O aumento de volume gengival pode estar relacionado a várias interações entre o hospedeiro e o meio ambiente¹. A etiologia do crescimento gengival é multifatorial e pode estar associada à etiologia de caráter inflamatório, deficiência de vitamina C, hereditariedade, alterações hormonais, doenças malignas e como efeito adverso no caso da administração sistêmica de

algumas drogas^{1,2,3}. As classes de drogas mais conhecidas relacionadas ao aumento gengival são os anticonvulsivantes (fenitoína), imunossupressores (Ciclosporina A) e os bloqueadores dos canais de cálcio usados como anti-hipertensivos, desses últimos os mais comumente associados são a Nifedipina, Verapamil e por último a amlodipina, pouco relatado na literatura^{3,4,5,6}. A prevalência da hipertrofia gengival induzida pela amlodipina tem sido relatada ser entre

1,7% e 3,3%^{4,5}.

O aumento gengival produz mudanças estéticas e seus sintomas clínicos incluem flacidez, sangramento, distúrbios da fala, problemas de oclusão dentária, e susceptibilidade aumentada para doenças periodontais e cáries^{7,8}.

Atualmente, mais de 20 medicamentos de administração sistêmica são associados com o aumento gengival⁹. A amlodipina é um agente de di-hidropiridina, uma terceira geração de bloqueador dos canais de cálcio que é usado para o tratamento de hipertensão e angina, tendo como um dos efeitos adversos o aumento gengival¹⁰.

A gravidade da hipertrofia gengival é devida ao aumento na dose do amlodipina e também devido a prescrição de drogas responsáveis por baixar o nível de colesterol no sangue. Quando as estatinas e bloqueadores dos canais de cálcio são prescritos em conjunto, especialmente em doses elevadas pode, possivelmente, haver um maior número de efeitos adversos, como aumento gengival^{11, 12}.

O tratamento do aumento gengival induzido por drogas inclui a suspensão ou substituição da mesma, se possível, com parecer do médico cardiologista, e diminuição dos fatores de risco através do metucioso controle mecânico e químico do biofilme. A gengivectomia deve ser reservada para casos graves que afetam a higiene bucal ou função, ou por razões cosméticas¹³.

REVISÃO DE LITERATURA

O aumento gengival induzido por drogas é uma condição benigna, indolor que pode acometer a gengiva marginal, papilar e inserida^{14,15,16}, podendo ocasionar a cobertura parcial da superfície oclusal dos dentes^{14,15}. Essa condição produz mudanças estéticas e seus sintomas clínicos incluem flacidez, sangramento, distúrbios na fala, problemas de oclusão dentária, e maior susceptibilidade para doenças periodontais e cáries^{7,8}. A hipertrofia gengival não tratada pode levar a hemorragia, infecção, abscesso, ulceração, deficiência estética, e dificuldade funcional, prejudicando mastigação e fala¹⁷.

O aumento gengival pode ser causado por vários fatores, tais como a alterações inflamatórias, respiração bucal, a deficiência de vitamina C, a hereditariedade, doenças malignas, alterações hormonais (observados em puberdade e gravidez), e os efeitos adversos associados com a administração sistêmica de determinados fármacos².

Matharu et al.¹⁸ afirmam que a hiperplasia gengival é um termo impróprio porque o alargamento dos tecidos não resulta de um aumento no número de células e sim um aumento no volume extracelular do tecido com um infiltrado inflamatório predominantemente de linfócitos B.

O aumento gengival pode ser leve ou severo e, em casos generalizados, foi relatado como uma combinação do aumento da resposta inflamatória com o uso da droga, sendo mais pronunciado na região anterior da mandíbula devido a um maior acúmulo de placa^{7,19}. O aumento gengival induzido por drogas é 3,3 vezes mais comum em homens do que em

mulheres¹⁷.

Ellis e Seymour²⁰ propuseram uma análise fotográfica para avaliar a invasão gengival ou crescimento excessivo em superfícies adjacentes para uma unidade gengival: 0 = sem invasão da papila interdental na superfície do dente, 1 = invasão leve produzindo uma papila com ponta romba, 2 = invasão moderada envolvendo a propagação lateral de papila através da superfície dentária vestibular de menos de um terço da largura do dente, 3 = invasão da papila com mais de um quarto da largura do dente com perda de contorno da papila interdental.

As classes de drogas mais conhecidas relacionadas ao aumento gengival são os anticonvulsivantes (fenitoína), imunossupressores (Ciclosporina A) e os bloqueadores dos canais de cálcio usados como anti-hipertensivos. O aumento gengival foi relatado pela primeira vez em 1939 por Kimball²² causado pelo uso de drogas antiépiléticas, no caso a fenitoína.

O primeiro relato de ocorrência do aumento gengival associado com agentes bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina) foi relatada por Ramon et al.²³. A amlodipina, a filodipina, o diltazem, a nitrendipina, e o verapamil são os outros agentes associados com esse efeito colateral^{23,24}. O aumento gengival tem sido relatado em 15-83% dos pacientes que fazem uso de nifedipina^{25,26}, em aproximadamente 21% dos que tomam diltiazem²⁷, cerca de 4% dos medicados com verapamil²⁸ e 1,7% para aqueles que utilizam a amlodipina²⁹. A amlodipina é uma di-hidropiridina, uma terceira geração de agentes bloqueadores dos canais de cálcio que é usado para o tratamento de hipertensão e angina¹⁰.

Os bloqueadores dos canais de cálcio atuam através da inibição do fluxo de íons de cálcio através da membrana celular de células musculares cardíacas lisas, bloqueando assim a mobilização intracelular de Ca^{++} . Essa mobilização provoca a dilatação das artérias coronárias e arteríolas bem como a diminuição da contratilidade do miocárdio e demanda do oxigênio²⁹.

Os tecidos gengivais estão geralmente em um estado de lesão e reparo que envolve ciclos repetitivos de produção de fatores quimiotáticos, recrutamento de células inflamatórias e remodelação do tecido conjuntivo. O volume de células do tecido conjuntivo é largamente controlado por citocinas e quimiocinas que são secretados por células inflamatórias e, em menor grau, por fibroblastos³⁰.

O aumento gengival induzido por drogas como modelo multifatorial, envolve mecanismos não-inflamatórios e inflamatórios^{2,16}. As propostas dos mecanismos não-inflamatórios incluem um defeito na atividade da colagenase devido à diminuição dos níveis de secreção de matriz de metaloproteínases 1 e 3 e absorção de ácido fólico, bloqueio da síntese de aldosterona na zona glomerulosa do córtex adrenal, e regulação positiva do fator de crescimento de queratinócitos¹⁴. No entanto, a maioria da literatura disponível sugere que a inflamação gengival é essencial para a interação das drogas com os fibroblastos⁷. Uma inflamação pode desenvolver resultado de efeitos tóxicos diretos da concentração da droga no fluido gengival crevicular, uma vez que nesse fluido as concentrações das drogas são até 292 vezes maior que as concentrações encontradas no plasma³¹. Esta inflamação pode conduzir à sobre-regulação de vários fatores, como as citocinas: fator de crescimento de

fibroblastos-2 (FGF-2), de transformação do fator de crescimento $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), interleucina-6 e interleucina-1 β (IL6, IL-1 β), e fator de crescimento derivado das plaquetas- β (PDGF- β) que predispõe o tecido a um efeito tóxico, causando o desenvolvimento de uma hiperplasia gengival fibrótica¹⁰. O aumento dessas citocinas pró-inflamatórias está também envolvido na migração dos mastócitos, influenciando a proliferação de fibroblastos e a síntese da matriz extracelular. Além disso, a amlodipina pode estimular a produção de interleucina-2 (IL-2) por células T que causam fibrose³¹.

Algumas citocinas e fatores de crescimento foram encontrados em níveis mais elevados em tecidos gengivais crescidos, incluindo interleucina (IL-6), IL-1, fator de crescimento derivado das plaquetas- β , factor-2 de crescimento de fibroblastos (FGF-2), TGF- β e CTGF^{32,33,34}. A inflamação causa uma regulação positiva de TGF- $\beta 1$, responsável pela produção da atividade fibrótica, que pode ser essencial para o crescimento vertical da gengiva e o desenvolvimento das pseudobolsas¹⁵.

A forte relação entre a inflamação e o aumento gengival induzido por droga é demonstrada com o fato de que essa condição pode ser controlada com sucesso, mesmo sob a administração contínua de amlodipina, através da meticulosa higiene oral profissional e individual^{31,35,36}. Além disso, o fato dessa condição, em geral, não afetar áreas desdentadas apoia a declaração de que sua presença é mais provavelmente relacionada com fatores de dentição, tais como placa dentária³⁵.

Charles et al.³⁷ concluíram que a presença de placa dentária pode

proporcionar um reservatório de acúmulo de drogas que causam hipertrofia gengival, tais como a amlodipina.

Pasupuleti et al.¹¹, usaram um teste de biologia molecular que permitiu a identificação e quantificação das bactérias presentes nas pseudobolsas causadas pelo aumento gengival induzido por drogas, eles encontraram a presença de patógenos periodontais específicos como o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythia* (TF), e *Treponema denticola* (Td) em locais de maior profundidade de sondagem quando comparado com os níveis antes e depois da terapia cirúrgica e não cirúrgica.

Sendo assim, a manutenção rigorosa da higiene oral, com medidas que asseguram que a placa acumulada foi removida em torno do colo dos dentes e gengivas é, de fato, necessária^{2,14,15,16,31}. Situações em que o aumento gengival persiste após um efetivo controle mecânico da placa e/ou em que o aumento gengival inflamatório crônico inclui componentes fibróticos significativos se faz necessária a remoção cirúrgica do excesso de tecido, através da gengivectomia, gengivoplastia ou retalho cirúrgico periodontal^{31,36}.

Quirynem et al. em 2006³⁸ num ensaio controlado encontrou resultados satisfatórios na diminuição do índice de placa, sangramento a sondagem e diminuição da profundidade de bolsa na aplicação do protocolo Full-mouth disinfection na terapia de controle da doença periodontal.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 45 anos, compareceu ao serviço de especialização em Periodontia da Faculdade de Odontologia do Recife queixando-se de crescimento gengival há 3 semanas, dificuldade em mastigar e mau hálito. Durante a anamnese a paciente relatou ser hipertensa e usar amlodipina (5mg uma vez ao dia).

No exame intra-oral foi observado aumento de volume generalizado das gengivas vestibulares e palatinas/ linguais da maxila e mandíbula, acometendo a gengiva marginal, papilar e se estendendo à gengiva inserida, com aspecto nodular, sem alteração de coloração. O aumento gengival estava presente na gengiva ao redor dos dentes, bem como em áreas endêntulas (Figuras 1, 2, 3 e 4). Paciente ainda apresentou sangramento a sondagem, presença de supuração e biofilme visível localizado em todas as

superfícies dentárias. A profundidade de sondagem variou de 3 a 6mm.

Para o tratamento periodontal foi realizada a técnica de Full-mouth disinfection proposta por Quirynem³⁸ em 2002, com a irrigação subgengival com clorexidina em gel a 1% (aplicação por 3 vezes a cada 10 minutos da droga no sulco gengival) e com doxiciclina a 10%, aplicação única por 10 minutos após a aplicação da clorexidina.

A paciente foi orientada quanto à higienização correta da cavidade oral e foi prescrito digluconato de clorexidina a 0,12% por 14 dias. Com esse protocolo a paciente apresentou melhora significativa de quadro e não foi necessária nenhuma intervenção cirúrgica, já que apenas o controle da placa conseguiu reverter o quadro do aumento gengival com melhora da estética, do hálito e da mastigação.



Figura 1: Lado direito da cavidade oral



Figura 2: Lado esquerdo da cavidade oral



Figura 3: Vista oclusal inferior



Figura 4: Vista oclusal superior

DISCUSSÃO

Embora o aumento gengival como efeito colateral induzido pela amlodipina seja pouco relatado na literatura^{3,4,5,6}, os bloqueadores dos canais de cálcio são fortemente associados a esse tipo de efeito adverso, como no caso da nifedipina e verapamil^{5,28}. Há também relatos de casos de aumento gengival associado a antibióticos e sulfonamidas^{7,39,40}.

Entre os bloqueadores de canais de cálcio, as di-hidropiridinas (por exemplo, nifedipina, felodipina, amlodipina, nitrendipina, nicardipina, e manidipina) tendem a ser mais comumente associadas ao aumento gengival⁴¹.

O aumento gengival devido a utilização de amlodipina foi encontrado em 5 (3,3%) de 150 pacientes no estudo realizado por Jorgensen et al. em 1997⁴, em 3 (1,7%) de 181 no estudo realizado por Ellis et al. em 1999²⁹, e em 4 (1,3%)

de 301 no estudo realizado por Ono et al⁴².

A nifedipina e amlodipina são de interesse de estudo, uma vez que ambas as drogas são di-hidropiridinas e, portanto, estruturalmente semelhantes. Além disso, ambas ficam aprisionadas no fluido gengival crevicular^{5,43}.

O aumento gengival induzido por drogas tem uma natureza multifatorial e sua aparência e severidade são fortemente influenciadas pela dosagem, duração e nível sanguíneo da amlodipina, bem como pelo sexo, predisposição genética (fibroblastos com uma susceptibilidade anormal à droga e/ou a heterogeneidade funcional dos fibroblastos), estado de higiene oral ou inflamação gengival preexistente, e ativação de fatores de crescimento^{2,16,31}.

Embora o aumento gengival seja 3,3 vezes mais comum em homens do que em mulheres¹⁷, o relato de caso apresentou uma paciente do sexo feminino com a presença do aumento de

volume gengival.

O aumento gengival generalizado foi relatado em associação com o aumento da resposta inflamatória, sendo nos casos do crescimento excessivo induzidos por drogas mais pronunciado na região anterior da mandíbula, devido a um maior acúmulo de placa^{7,19}. No caso relatado, o aumento do volume gengival estava presente de forma generalizada, inclusive em áreas edêntulas, estando assim em desacordo com Livada e Shiloah³⁵ que sugerem que o aumento gengival está relacionado a resposta inflamatória associada à superfície dentária, como no caso da placa dentária, e, portanto não sendo encontrado em superfícies edêntulas.

O crescimento gengival é uma condição benigna, indolor, caracterizada pelo enorme alargamento da papila interdental (papila nodular), o que pode variar de leve a extremamente grave^{14,15,16}. Pode ser acompanhado de edema da margem gengival e cobertura parcial da superfície oclusal dos dentes, fazendo com que haja limitações funcionais e estéticas como dificuldade em engolir, falar e mastigar^{14,15}. Corroborando com os autores, a paciente apresentava aspecto nodular da gengiva com cobertura parcial da oclusal dos dentes, dificuldade de mastigação e limitação estética.

Em um estudo com 150 pacientes cardíacos, verificou-se que a amlodipina numa dose de 5 mg/dia não pode induzir o aumento gengival, mesmo sendo tomada por mais de 6 meses⁴. Contrariamente, Seymour et al.⁶ relataram que três pacientes com condições periodontais pobres desenvolveram um aumento de volume da gengiva durante o uso crônico, com pelo menos 3 anos de uso de amlodipina. Corroborando com

Seymour^{6,44} e Triphati⁴⁶, a paciente desenvolveu aumento gengival induzido pela amlodipina após o uso crônico de 8 anos com baixa dose da amlodipina (5mg por dia).

Vários fatores são responsáveis pela patogênese do aumento gengival induzido por drogas como discutido por Seymour et al.⁶, entre eles fatores primários como a presença do biofilme, predisposição genética, variáveis farmacocinéticas, alteração da homeostase no tecido conjuntivo gengival, características histopatológicas, fatores ultra-estruturais (polimorfismos de citocinas), alterações inflamatórias, e ação da droga nos fatores de crescimento^{24,45}. No caso da paciente relatada sugere-se que o aumento gengival esteja relacionado a alterações inflamatórias devido a grande quantidade de acúmulo de biofilme.

O tratamento do aumento gengival induzido por drogas inclui a suspensão ou substituição da mesma se possível, com o parecer do médico cardiologista, e diminuição dos fatores de risco através do metucioso controle mecânico e químico do biofilme. A gengivectomia deve ser reservada para casos graves que afetam a higiene bucal ou função, ou por razões cosméticas¹³. No presente caso clínico não foi necessária intervenção cirúrgica, apenas o controle mecânico e químico do biofilme foram suficientes, fato esse que pode ser corroborado por Armintage⁴⁷ e colaboradores que classificam a Lesão gengival induzida por placa como fator primário e modificada pelo uso de medicamentos como fator secundário.

CONCLUSÃO

Através do presente relato de caso foi possível concluir que, embora

menos relatado na literatura, a amlodipina possui como efeito colateral o aumento do volume gengival por se tratar de um agente bloqueador dos canais de cálcio, e que, muitas vezes, apenas por meio do meticuloso controle

mecânico e químico através da terapia periodontal é possível a reversão da condição gengival, sem necessidade de suspensão ou substituição do fármaco utilizado.

ABSTRACT

The gingiva may be enlarged in response to various interactions between the host and the environment. Gingival overgrowth can be caused by various factors, such as inflammatory changes, mouth breathing, vitamin C deficiency, heredity, malignancies, hormonal alterations and adverse effects associated with systemic administration of certain drugs/drug-induced gingival overgrowth. Drugs associated with gingival overgrowth can be broadly divided into three categories: Anticonvulsants (Fenitoina), immunosuppressants (Ciclosporina A) and calcium channel blockers used as anti-hypertensives. In this last group the most commonly associated drugs are Nifedipina and Verapamil, Amlodipina has rarely been reported as the potential etiologic cause of gingival overgrowth. This work aims to present a clinical case of gingival overgrowth caused by amlodipina, a calcium channel blocker agent, in a female patient, 45 years-old, hypertensive, who has been using the medication for 8 years associated with Losartane, a angiotensin receptors antagonist.

Key-words: gingival overgrowth; amlodipina; calcium channel blockers; adverse effects

REFERÊNCIAS

1. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. Text book of clinical Periodontology. 11th ed. Elsevier; p. 373-88.
2. S. Nishikawa, T. Nagata, I. Morisaki, T. Oka, and H. Ishida. "Pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. A review of studies in the rat model" Journal of Periodontology, vol. 67, no. 5, pp. 463-471, 1996.
3. Pavlic V, Zubovic N, Ilic S, Adamovic T. Untypical Amlodipine-Induced Gingival Hyperplasia. Case Reports in Dentistry. Volume 2015, Article ID 756976.
4. Jorgensen MG. Prevalence of amlodipine-related gingival hyperplasia. J Periodontol 1997;68(7):676-8.
5. Ellis JS, Seymour RA, Thomason JM, Monkman SC, Idle JR. Gingival sequestration of amlodipine and amlodipine-induced gingival overgrowth. Lancet 1993; 341: 1102-1103.
6. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM, Monkman S, Idle JR. Amlodipine-induced gingival overgrowth. J Clin Periodontol 1994;21:281-3.

7. Marshall RI, Bartold PM. A clinical review of drug-induced gingival overgrowth. *Aust Dent J* 1999;44:219-32.
8. Hallmon WW, Rossmann JA. The role of drugs in the pathogenesis of gingival overgrowth. A collective review of current concepts, *Periodontol* 2000, 1999, 21:176-196.
9. Rees TD, Levine RA. Systemic drugs as a risk factor for periodontal disease initiation and progression. *Compend Contin Educ Dent* 1995;16:20-42.
10. Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1996;23:165-75.
11. Pasupuleti MK, Musalaiah S, Nagasree M, Kumar PA. Combination of inflammatory and amlodipine induced gingival overgrowth in a patient with cardiovascular disease. *Avicenna J Med* 2013;3:68-72.
12. Smitha K. Amlodipine-induced gingival overgrowth in a patient with uncontrolled type 2 diabetes mellitus with hypercholesterolemia: A case report. *Clinical Advances in Periodontics*. 2012;2.
13. Murat S, Murat y, Vedat V. Amlodipine-induced massive gingival hypertrophy. *Can Fam Physician* 2011;57:436-7
14. Nyska A, Shemesh M, Tal H, Dayan D. Gingival hyperplasia induced by calcium channel blockers: mode of action. *Medical Hypotheses* 1994;43:115-118.
15. Lafzi A, Farahani RMZ, Shoja MAM. Amlodipine-induced gingival hyperplasia. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2006;11:E480-E482.
16. Joshi S, Bansal S. A rare case report of amlodipine-induced gingival enlargement and review of its pathogenesis. *Case Reports in Dentistry*. 2013.
17. Prisant LM, Herman W. Calcium channel blocker induced gingival overgrowth. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002;4(4):310-1.
18. Matharu MS, Van Vilet JA, Ferrari MD, Goadsby PJ. Verapamil induced gingival enlargement in cluster headache. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 2005;76:124-7.
19. Li X, Luan Q, Wang X, Sha Y, He L, Cao C, et al. Nifedipine intake increases the risk for periodontal destruction in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol* 2008;79:20549.
20. Ellis JS, Seymour RA, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM. Photographic scoring of gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 2001;28:81-5.
21. Bartold MP, Narayanan AS. Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues, *Periodontol* 2000, 2006, 40:29-49.
22. Kimball OP. The treatment of epilepsy with sodium diphenyl hydantoinate. *J Am Med Assoc*.1939;112:1244-5.
23. Ramon Y, Behar S, Kishon Y, Engelberg IS. Gingival hyperplasia caused by nifedipine- a preliminary report. *Int J Cardiol* 1984;5:195-206.
24. Miranda J, Brunet L, Roset P, Berini L, Farre M, Mendieta C. Prevalence and risk of gingival enlargement in patients treated with nifedipine. *J Periodontol* 2001;72:605-11.
25. Barak S, Engelberg IS, Hiss Z. Gingival hyperplasia caused by nifedipine: Histopathologic findings. *J Periodontol* 1987;58:639-42.
26. Fattore L, Stablein M, Bredfeldt

- G, Semla T, Moran M, Doherty-Greenberg JM. Gingival hyperplasia: A side effect of nifedipine and diltiazem. *Spec Care Dentist* 1991;11:107-9.
27. Steel RM, Schuna AA, Schreilber RT. Calcium antagonist-induced gingival hyperplasia. *Ann Intern Med* 1994;120:663-4.
28. Miller CS, Damm DD. Incidence of verapamil-induced gingival hyperplasia in a dental population. *J Periodontol* 1992;63:453-6.
29. Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community based study. *J Periodontol* 1999;70(1):63-7.
30. Trackman PC, Kantarci A, Connective tissue metabolism and gingival overgrowth, *Crit Rev Oral Biol Med*, 2004, 15(3): 165-175.
31. Banthia R, Gupta S, Banthia P, Singh P, Raje S, and N. Kaur. Is periodontal health a predictor of drug-induced gingival overgrowth? A cross-sectional study. *Dental Research Journal* 2014;11:579-584.
32. Saito K, Mori S, Tanda N, Sakamoto S. Expression of p53 protein and Ki-67 antigen in gingival hyperplasia induced by nifedipine and phenytoin. *J Periodontol*. 1999;70:581-6.
33. Iacopino AM, Doxey D, Cutler CW, Nares S, Stoeber K, Fojt J, et al. Phenytoin and cyclosporine A specifically regulate macrophage phenotype and expression of platelet-derived growth factor and interleukin-1 *in vitro* and *in vivo*: Possible molecular mechanism of drug-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol*. 1997;68:73-83.
34. Uzel MI, Kantarci A, Hong HH, Uygur C, Sheff MC, Firatli E, et al. Connective tissue growth factor in drug-induced gingival overgrowth. *J Periodontol*. 2001;72:921-31.
35. R. Livada and J. Shiloah, "Calcium channel blocker-induced gingival enlargement," *Journal of Human Hypertension*, vol. 28, no. 1, pp. 10-14, 2014.
36. M. G. Triveni, C. Rudrakshi, and D. S. Mehta, "Amlodipine-induced gingival overgrowth," *Journal of Indian Society of Periodontology*, vol. 13, no. 3, pp. 160-163, 2009.
37. Charles N, Ramesh V, Babu KS, Premalatha B. Gene polymorphism in amlodipine induced gingival hyperplasia: A case report. *J Young Pharm*. 2012;4:287-9.
38. Quirynen M, De Soete M, Boschmans G, Pauwels M, Coucke W, Teughels W, van Steenberghe D. Benefit of "one-stage, full-mouth disinfection" is explained by disinfection and root planing within 24 hours: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 639-647.
39. Valsecchi R, Cainelli T, Gingival hyperplasia induced by erythromycin, *Acta Derm Venereol*, 1992, 72(2):157.
40. Caron F, Meurice JC, Dore P, Perault MC, Breux JP, Patte F. Gingival hyperplasia: a new side effect associated with trimethoprim-sulfamethoxazole (TML-SMX) treatment in pulmonary nocardiosis, *Therapie*, 1997, 52(1):73-74.
41. A. K. Srivastava, D. Kundu, P. Bandyopadhyay, and A. K. Pal "Management of amlodipine-induced gingival enlargement: series of three cases" *Journal of Indian Society of Periodontology*, vol. 14, no. 4, pp. 279-281, 2010.

42. Ono M, Tanaka S, Takeuchi R, Matsumoto H, Okada H, Yamamoto H, Makiyama Y, Hirayama T, Sakamaki T, Fujii A, Akimoto Y. Prevalence of amlodipine-induced gingival overgrowth. *Int J Oral- Med Sci* 2010; 9(2): 96-100.
43. Ellis JS, Seymour RA, Monkman SC, Idle JR. Gingival sequestration of nifedipine-induced gingival overgrowth. *Lancet* 1992; 339: 1382-1383.
44. Seymour RA, Effects of medications on the periodontal tissues in health and disease, *Periodontol* 2000, 2006, 40:120–129.
45. Meisel P, Schwahn C, John U, Kroemer HK, Kocher T. Calcium antagonists and deep gingival pockets in the population-based SHIP study. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:552-9.
46. Triphati AK, Mukherjee S, Saimbi CS, Kumar V. Low dose amlodipine-induced gingival enlargement: A clinical case series. *Contemp Clin Dent*. 2015 Jan-Mar; 6(1): 107–109. el blockers-induced gingival overgrowth. *Rom J Morphol Embryol* 2014, 55(2):285–290.
47. Armitage, G. C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, Chicago, v. 4, n. 1, p. 1-6, Dec. 1999.

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA:

Samantha Cardoso de Andrade

Rua Feliciano José de Farias, 185 apto 202, CEP: 51030450, Boa Viagem, Recife – PE;
samanthadeandrade@hotmail.com