

Reações adversas a medicamentos na cavidade bucal de idosos

*Adverse reactions caused by drugs in the oral cavity
of the elderly*

*Reacciones adversas a medicamentos en la cavidad
bucal de ancianos*

Lucy Gomes
Clayton Franco Moraes
Anna Loianne Nogueira Chevalier

RESUMO: Os indivíduos com idade avançada consomem maior número de medicações e, como consequência, surgem reações adversas frequentes a essas drogas, inclusive na cavidade bucal. O objetivo é verificar as reações adversas na cavidade oral relacionadas aos medicamentos, a fim de que sejam diagnosticadas corretamente e se executem ações que as reduzam ou eliminem. Como metodologia, nesta revisão, foram buscados artigos originais relatando estas reações em idosos, em inglês, português e espanhol, publicados de 2000 a 2018, usando-se termos relevantes ao tema, publicados on-line nas bases de dados dos periódicos da CAPES. Os artigos foram selecionados após leitura dos seus títulos e resumos efetuando-se, a seguir, leitura completa dos mesmos. Os Resultados mostram que, entre os 12 artigos selecionados, tivemos: 6 (50%) sobre xerostomia; 2 (17%) com ulcerações orais consequentes ao nicorandil; 2 (17%) com osteonecrose da mandíbula (bifosfonato e bevacizumab, um em cada); e 1 (8,3%) com ageusia (associada a romidepsin); e 1 (8,3%) com candidíase (associada a corticoide inalatório). Concluiu-se que o idoso requer atenção redobrada durante as consultas médicas e procedimentos odontológicos, em razão da associação de diferentes doenças crônicas e o uso contínuo de diversas medicações. Há necessidade de maior número de publicações focando este tema neste grupo etário, principalmente naqueles indivíduos mais longevos.

Palavras-chave: Reações adversas relacionadas a medicamentos; Idoso; Cavidade oral.

ABSTRACT: *Introduction: The individuals with advanced age are the ones who consume the greatest number of medications and, as consequence, adverse reactions to these drugs often occur, including in the oral cavity. Objective: These drug-related manifestations deserve attention of health professionals so that they are properly diagnosed and actions are taken to reduce or eliminate them. Material and methods: In this article, we reviewed original articles, published from 2000 to 2018, reporting these reactions in elderly patients. Articles in English, Portuguese and Spanish were searched, using terms relevant to the topic, published online in the CAPES journals databases. The articles were selected after reading their titles and summaries and, then, the complete articles. Results: Among the 12 articles showing adverse drug reactions in the oral cavity of the elderly, we had: 6 (50%) with xerostomia and its consequences; 2 (17%) with oral ulcerations consequent to the use of nicorandil; 2 (17%) with osteonecrosis of the mandible (bisphosphonate and bevacizumab, one in each); and 1 (8.3%) with ageusia (associated with romidepsin) and 1 (8.3%) with oral candidiasis (associated with inhaled corticosteroids). Conclusion: The elderly require increased attention during medical consultations and dental procedures, due to the association of different chronic diseases and the continuous use of several medications. There is a need for a greater number of publications focusing on this theme in this age group, especially in those longevous senior individuals.*

Keywords: *Drug-related adverse reactions; Elderly; Oral cavity.*

RESUMEN: *Los individuos con edad avanzada consumen mayor número de medicamentos y, como consecuencia, surgen reacciones adversas frecuentes a estos fármacos, incluso en la cavidad bucal. El objetivo es verificar las reacciones adversas en la cavidad oral relacionadas con los medicamentos, a fin de que sean diagnosticadas correctamente y se ejecuten acciones que las reduzcan o eliminen. La metodología de esta revisión se buscaron artículos originales que informaron estas reacciones en las personas mayores, en inglés, portugués y español, publicados desde 2000 hasta 2018, si el uso de términos relacionados con el tema, publicados en línea en las bases de datos CAPES periódicas. Los artículos fueron seleccionados después de leer sus títulos y resúmenes efectuando, a continuación, lectura completa de los mismos. Los resultados muestran que, entre los 12 artículos seleccionados, tuvimos: 6 (50%) sobre xerostomía; 2 (17%) con ulceraciones orales consecuentes al nicorandil; 2 (17%) con osteonecrosis de la mandíbula (bifosfonato y bevacizumab, uno en cada uno); y 1 (8,3%) con ageusia (asociada a romidepsin); y 1 (8,3%) con candidiasis (asociada a corticoides inhalados). Se concluyó que el anciano requiere atención redoblada durante las consultas médicas y procedimientos odontológicos, en razón de la asociación de diferentes enfermedades crónicas y el uso continuo de diversas medicaciones. Hay necesidad de mayor número de publicaciones enfocando este tema en este grupo de edad, principalmente en aquellos individuos más longevos.*

Palabra clave: *Reacciones adversas relacionadas con medicamentos; Ancianos; Cavidad oral.*

Introdução

O significativo avanço das ciências da saúde tem gerado maior expectativa de vida, com conseqüente aumento das doenças crônicas não-transmissíveis e maior uso de medicamentos. A incidência de reações adversas aos medicamentos é maior nos idosos do que entre os jovens, a maioria das vezes relacionada ao uso de polifarmácia (cinco ou mais drogas) (Medeiros-Souza, Santos-Neto, Kusano, & Pereira, 2007). Entretanto, a ação de um único medicamento também pode produzir reações graves nos idosos devido às alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas próprias do envelhecimento, assim como à concomitância de comorbidades que afetam as funções hepática, renal e muscular (Abdollahi, & Radfar, 2002).

Na prática da Geriatria, frequentemente surgem efeitos adversos das medicações prescritas, resultando em alterações tanto sistêmicas quanto na cavidade oral, com desconforto para o paciente e simulando doenças orais. As manifestações clínicas das reações adversas aos medicamentos dependem do tipo de droga, da dose utilizada e das particularidades de cada indivíduo. Somente com uma anamnese detalhada é possível ao profissional fazer o diagnóstico correto e decidir a conduta clínica adequada pois essa associação pode ser aguda e óbvia, no início da tomada da medicação, ou surgir tardiamente, até meses do seu uso (Aminzadeh, & Dalziel, 2002).

Diversos medicamentos comumente prescritos por profissionais de saúde podem produzir reações prejudiciais aos pacientes idosos. Entre eles, as cefalosporinas, usadas no tratamento de infecções, podem produzir efeitos deletérios nos mecanismos de coagulação, prolongando o tempo de protrombina e o tempo de tromboplastina parcial.

Outros antibióticos, como a clindamicina, podem aumentar a incidência de problemas gastrointestinais, como diarreia e colite. Os antiinflamatórios não esteroidais, frequentemente utilizados no controle da dor pós-operatória, podem levar a alterações gastrointestinais, hipertensão e comprometimento renal, sendo que, entre eles, os inibidores seletivos da COX-2 produzem menor toxicidade gastrointestinal mas evidenciam potenciais efeitos adversos cardiovasculares. Os analgésicos opioides têm aumento da meia-vida plasmática nos idosos, o que pode levar à depressão respiratória. Os benzodiazepínicos podem alterar a memória e diminuir a atividade psicomotora dos idosos (Abdollahi, & Radfar, 2002).

Devido ao crescente número de prescrições, é cada vez mais provável que o médico e o odontólogo encontrem alterações nos tecidos moles ou patologias dentárias que representem complicação de um dos agentes terapêuticos utilizados.

Muitas das reações adversas aos medicamentos podem ser evitadas nos idosos, desde que se pesquise o histórico médico do paciente e o histórico da droga, assim como os fatores fisiológicos anormais que podem afetar a ação da droga. Devem ser focadas as reações adversas frequentes, incluindo-se efeitos colaterais, alergias (reações alérgicas na cavidade oral são mais comuns em pacientes com processos alérgicos anteriores) e reações tóxicas (Abdollahi, & Radfar, 2002). As anomalias mais comumente relatadas são: hiperplasia gengival, descoloração dos dentes, candidíase, lesões provocadas por produtos químicos e alterações da percepção do sabor. Muitas das vezes é o odontólogo o principal prestador de cuidados de saúde que reconhece, diagnostica, trata e/ou previne estas condições (Guggenheimer, 2002).

A patogênese das reações medicamentosas está relacionada a mecanismos imunológicos e não imunológicos, sendo a maioria mediada pelo sistema imunológico e por alergias medicamentosas, seguindo três mecanismos: reação da droga com anticorpos IgE associados aos mastócitos; reação de citotoxicidade mediada por anticorpos quando as drogas já estão acopladas à superfície das células; e circulação de um antígeno por longo período, permitindo a sensibilização do sistema imune e a produção de novos anticorpos. As reações que não envolvem o sistema imunológico podem afetar os mastócitos diretamente, causando liberação de mediadores químicos ou como resultado de superdose ou toxicidade da droga. A condição na qual o medicamento induz lesão de modo imprevisível, sem depender da dose ou relação com mecanismos de sensibilização do sistema imunitário, denomina-se idiossincrasia, que pode depender de efeitos metabólicos (enzimáticos) não detectados, que possibilitem a ação tóxica do produto (Sreebny, & Schwartz, 1997).

A cavidade oral tem anatomia e fisiologia complexas. Vários tecidos (como mucosa oral, gengiva, periodonto, dentes, ossos) são estritamente integrados no âmbito de diferentes estruturas, sendo capazes de realizar diversas funções (como mastigação, fala, deglutição, paladar). Entre eles, os mais frequentemente envolvidos são o fluxo salivar e as glândulas salivares (Bakhtiari, Sehatpour, Mortazavi, & Bakhshi, 2018).

A seguir, são relatados, na população idosa, as principais alterações surgidas na cavidade oral como efeitos adversos de drogas, em artigos publicados até 2009.

Alterações no fluxo salivar e nas glândulas salivares

A xerostomia é mais frequente nos idosos do que na população geral, sendo um dos achados clínicos mais comuns nos indivíduos desse grupo etário. Estes apresentam boca seca, ardência, dor e, até mesmo, saburra lingual e fissuração (Smith, & Burtner, 1994). Como possíveis consequências da xerostomia, tem-se: cárie dentária, problemas periodontais, dificuldade na fala e deglutição, boca dolorida, dentadura com pouca retenção, maior probabilidade de infecção oral e alterações no paladar (Heft, & Mariotti, 2002; Narhi, Meurman, & Ainamo, 1999).

É grande o número de medicações que possuem potencial xerostômico (mais de 400 medicações) (Smith, & Burtner, 1994; Heft, & Mariotti, 2002). A hipo-salivação pode ser induzida por droga: simpaticomimética e anticolinérgica; antidepressivo tricíclico, inibidor seletivo da recaptção da serotonina e bloqueador de múltiplos receptores; anti-histamínico; antiparkinsoniano; psicotrópico; antagonista de receptor muscarínico, alfa-receptor e receptor H₂; beta-bloqueador; diurético; opioide; benzodiazepínico; inibidor da protease HIV; citocina; inibidor da bomba de próton; anti-migranosa; e relaxante muscular (Smith, & Burtner, 1994; Heft, & Mariotti, 2002; Narhi, Meurman, & Ainamo, 1999; Lo Russo, *et al.*, 2012).

A sialorreia, por efeito parassimpático (ação colinérgica), pode levar à sensação de sufoco, excesso de baba e aspiração noturna de saliva. As drogas com efeitos colaterais relacionados são: simpatomiméticas (pilocarpina, cevimelina), fisostigmina, anticolinesterases e metais pesados (Suzuki, Miyamoto, Miyamoto, & Hirata, 2008).

O aumento assintomático bilateral das parótidas ocorre por hipertrofia compensatória das glândulas salivares, que pode ser efeito colateral de droga: anti-hipertensiva, psicotrópica, simpaticomimética, clorexidina, clozapina, fenilbutazona, isoproterenol, etambutol, fenotiazida, sulfisoxazol, composto iodado e metal pesado (Cohen, & Banks, 1966).

Alterações no paladar

Mais de 200 drogas estão associadas à perda da sensibilidade gustativa (ageusia), diminuição dessa habilidade (hipogeusia) e distorção da correta percepção da

substância (disgeusia) (Daley, & Amstrong, 2007), sendo estas alterações habitualmente temporárias (Amaral, Miranda, & Pires, 2009).

Envolvimento da mucosa oral

Nos idosos, uma das reações medicamentosas mais comuns é a estomatite ou inflamação da mucosa bucal, que pode resultar da utilização de drogas anti-neoplásicas, da alergia a medicamentos ou ao contato direto da mucosa com a droga (Loureiro, Adde, Perez, & Penha, 2004).

O uso de quimioterápicos nas neoplasias malignas vem sendo amplamente utilizado na população idosa, sendo que 40% desses pacientes desenvolvem algum tipo de complicação bucal como resultado do tratamento. As drogas citotóxicas, como metotrexato, 5-fluorouracil, 6-mercaptopurina, clorambucil, doxorubicina e bleomicina, destroem as células da mucosa oral, como resultado da inibição da mitose epitelial, induzindo atrofia, e propiciando desenvolvimento de estomatite e de ulcerações espontâneas ou traumáticas. Este quadro frequentemente manifesta-se quatro a sete dias após o início do tratamento quimioterápico, geralmente caracterizando-se por eritema doloroso generalizado. Tratamentos odontológicos devem ser realizados previamente à terapia quimioterápica e, se necessário, haver acompanhamento do profissional de saúde para prevenção de lesões na cavidade bucal (Kane, & Zacharczenko, 1993).

A estomatite alérgica pode ocorrer devido ao contato da mucosa com o alérgeno ou à administração sistêmica da droga (Kane, & Zacharczenko, 1993). Inicia-se com queimação e formigamento, seguida de eritema e frequente formação de vesículas que podem evoluir para ulcerações. As substâncias alergênicas mais comuns, incluindo medicamentos tópicos, são: antibióticos (principalmente penicilina), sulfas, níquel, aditivos de colutórios, sabões e dentifrícios (Eversole, 1979). Urticária sistêmica ou perioral pode estar associada ao quadro, embora na maioria dos casos fique restrita à cavidade bucal (Jainkittivong, & Langlais, 1994).

A aspirina é um dos medicamentos mais comuns que pode provocar aparecimento de lesões ulceradas na mucosa oral, quando utilizada incorretamente de maneira tópica. O contato prolongado da medicação com a mucosa bucal pode causar necrose do epitélio, resultando na clássica “queimadura por aspirina”, tornando-se o

tecido afetado esbranquiçado e, dependendo do grau de destruição tissular, com área dolorosa e sangrante (Loureiro, Adde, Perez, & Penha, 2004).

Outros tipos de estomatite são: erupção liquenoide e eritema multiforme. A erupção liquenoide é reação a drogas semelhante ao líquen plano, frequentemente com lesões eritematosas (Hampf, Malmstrom, Aalberg, Hannula, & Vikkula, 1987).

O líquen plano é doença autoimune que acomete a pele e/ou mucosa bucal, caracterizando-se por estrias reticulares ou semelhantes a laços brancos, podendo ou não desenvolver áreas de erosão e ulceração, frequentemente associada a distúrbios emocionais (Backman, *et al.*, 1989). As drogas associadas a esta reação são: metildopa, furosemida, estreptomicina, penicilamina, propranolol e fenotiazinas, assim como medicações anti-inflamatórias e preparações contendo sulfa (Loureiro, Adde, Perez, & Penha, 2004; Van Dis, & Parks, 1995).

O eritema multiforme pode ser desencadeado por resposta imune mediada por drogas, especialmente barbitúricos e, também: cefalosporinas, sulfonamidas, tetraciclina, clindamicina, minociclina, amoxicilina, ampicilina, cloroquina, primetamina, fenilbutazona, estrógenos, progestogênios, ranitidina e omeprazol (Daley, & Armstrong, 2007; Loureiro, Adde, Perez, & Penha, 2004). Formam-se vesículas e lesões bolhosas que se rompem subitamente, dando origem à pseudomembrana que recobre os lábios, podendo haver difusão das úlceras na superfície da mucosa oral (Wright, 1985).

Hiperplasia gengival é o aumento do volume gengival resultante de proliferação celular exacerbada, podendo ser causada por uso de determinados medicamentos, como: os anti-epilépticos, fenitoína, valproato de sódio e fenobarbital; ciclosporina (imunodepressora); e bloqueadores de canal de cálcio. Surge após dois a três meses de utilização da droga, sendo indolor, e não tendo relação com a duração ou dosagem do medicamento, mas com o grau de irrigação local e higiene oral (Nohl, & Ferrari, 1998).

O antibiótico tetraciclina tem, como efeito adverso, o surgimento de lesões pigmentadas na mucosa oral e manchas nos dentes decíduos e permanentes (Heft, & Mariotti, 2002; Cheek, & Heymann, 1999). A clorexidina e o fluoreto estanhoso também estão associados à pigmentação dos dentes e da mucosa oral (Jenkins, Addy, & Newcombe, 1993). As drogas utilizadas como antimaláricos (cloroquina, pirimetamina e quinina), fenoftaleína (laxante), doxorubicina e bussulfano (anti-neoplásicos), minociclina (anti-microbiano) e zidovudina (tratamento AIDS), podem promover o

aparecimento de lesões maculares com bordas bem delineadas na mucosa oral (Loureiro, Adde, Perez, & Penha, 2004).

A candidose é infecção que se manifesta na cavidade oral quando o equilíbrio microbiano natural é rompido. As drogas capazes de predispor ao seu surgimento são: agentes anti-neoplásicos, imunossupressores, antibioticoterapia de amplo espectro por longo período, corticoterapia, contraceptivos orais e omeprazol (Sreebny, & Schwartz, 1997), assim como reação ao efeito bacteriostático da sulfasalazina (Curran, Youngs, & Allan, 1991).

Queilite

As queilites são inflamações dos lábios, apresentando superfície eritematosa, ressecada, descamativa e fissurada, com quadro usualmente doloroso e quase sempre associado à infecção por *Candida* e à xerostomia, possivelmente induzida por drogas. São drogas associadas à queilite: atorvastatina, busulfan, cianocobalamina, clofazimina, clomipramina, estreptomicina, indinavir, isotretinoína, metildopa, psoralens, ritonavir, sais de ouro, saquinavir, sinvastatina, sulfasalazina, tetraciclina e vitamina A (Amaral, Miranda, & Pires, 2009).

Condições não específicas

Os antipsicóticos podem causar discinesia tardia, síndrome extrapiramidal de início tardio, caracterizada por movimentos hiperkinéticos involuntários, anormais, repetitivos e involuntários típicos, localizados principalmente na região orofacial, os quais incluem mascar, movimento de protrusão de língua, movimentos vermiculares de língua, movimento de beijo, piscar repetido e rápido, e movimento de abrir e fechar o lábio. Esta alteração acomete 20% dos indivíduos em uso de neurolépticos, podendo chegar a 30% entre os idosos expostos ao seu uso crônico (Mocarzel, & Lacerda, 2007). As principais drogas associadas são: ácido lisérgico, agonistas dopaminérgicos, amilsulpirina, anfetaminas, benzamidas, bromocriptina, carbamazepina, cocaína, difenilbutiropiperidina, fluoxetina, haloperidol, levodopa, metoclopramida, olanzapina, penfluriol, pimozina, pipotiazina, risperidona, sulpirina, teofilina e ziprasidona (Amaral, Miranda, & Pires, 2009).

A osteonecrose, ocorrendo na cavidade medular da metáfise ou diáfise e na região subcondral da epífise, pode ser produzida por utilização de esteroides como dexametasona e prednisona, por possuírem efeitos antiangiogênicos, inibindo o fator de crescimento vascular endotelial. É também relatada associação entre o uso dos bisfosfonatos e a forma peculiar de osteonecrose dos maxilares, sendo as três drogas com maior risco: alendronato de sódio, pamidronato e ácido zolendrônico (Silverman, & Maricic, 2007).

Diversos medicamentos podem induzir a discrasias sanguíneas, sendo responsáveis por cerca da metade das mortes relacionadas ao uso de drogas, alterando a produção de neutrófilos na medula óssea, de plaquetas ou mecanismo de coagulação, levando a alterações que podem resultar em surgimento de sangramento oral e ulcerações.

A supressão da medula óssea é provavelmente o mecanismo mais frequente para discrasias sanguíneas induzidas por drogas (Stübner, *et al.*, 2004). Ampicilina, antineoplásicos, flucitosina, rifampicina, dipirona, clonazepam, butazona, sulfonamidas são alguns exemplos de drogas que podem induzir essas discrasias (Ensina, *et al.*, 2009).

Com os dados descritos, verifica-se que os efeitos adversos de medicamentos na cavidade oral são um importante problema clínico. O objetivo deste estudo foi revisar a literatura, atualizando os relatos de medicações que apresentam efeitos adversos na cavidade oral de pacientes idosos.

Material e métodos

Trata-se de revisão de artigos sobre efeitos adversos de medicações na cavidade oral de idosos, publicados de janeiro de 2000 a fevereiro de 2018, em português, inglês ou espanhol, disponíveis on-line, nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde: BVS (BIREME); Dentistry and Oral Sciences Source, DOSS; LILACS, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde; Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line (MEDLINE); Scientific Electronic Library online (SciELO); PubMed; Science Direct Journals; Scopus; e Web of Science. Foram utilizadas as seguintes palavras e suas combinações: “reações medicamentosas,

cavidade oral, idoso”, bem como suas similares em inglês “*drug reactions, oral cavity, elderly*” e, em espanhol, “*reacciones medicamentosas, cavidad oral, anciano*”.

Como critério de inclusão, listaram-se os artigos originais que relataram estudos exclusivamente em pacientes idosos (≥ 60 anos) ou em grupos de sujeitos, cuja idade média era de ≥ 60 anos. Os critérios de exclusão foram: artigos publicados antes do ano 2000, textos incompletos, artigos de revisão e aqueles que não estavam disponíveis na íntegra on-line. Inicialmente, todos os resumos foram lidos e, posteriormente, os textos completos daqueles considerados dentro do tema e dos critérios estabelecidos.

Resultados

Foram encontrados 12 artigos, que estão listados na Tabela 1, a seguir:

Tabela 1. Artigos originais relatando efeitos adversos de medicamentos na cavidade oral de idosos, publicados 2000-2018

Título do artigo original	Autores	Periódico (ano, vol., n.º, págs.)	Considerações/Temática
Medication and dry mouth: findings from a cohort study of older people	Thomson, W. M., Chalmers, J. M., Spencer, A. J., & Slade, G. D.	<i>J Public Health Dent</i> , 60(1), 12-20, 2000.	Idosos têm maior risco de apresentar boca seca, conseqüente ao uso de drogas. A diminuição do fluxo salivar pode ser causada por medicamentos, estando entre as drogas que diminuem a produção de saliva: analgésicos, anticonvulsivantes, anticolinérgicos, antieméticos, anti-histamínicos, descongestionantes, diuréticos e psicotrópicos.
Occurrence and risk factors of oral candidiasis treated with oral antifungals in seniors using inhaled steroids	Kennedy, W. A., Laurier, C., Gautrin, D., Ghezzi, H., Paré, M., Malo, J. L., & Contandriopoulos, A. P.	<i>J Clin Epidemiol</i> , 53(7), 696-701, 2000.	Candidíase oral (CO) é efeito colateral frequente do uso de corticoides inalados (CI). Trata-se de estudo retrospectivo, em 27.000 idosos usando CI. Foram identificados como fatores de risco de CO: uso de: altas doses e tempo prolongado de CI, antibióticos, corticoides orais, três ou mais prescrições e medicações para diabetes. A ocorrência de OC foi alta. O conhecimento dos fatores que aumentam sua incidência pode ajudar na identificação dos pacientes em risco.

Prevalence of subjective dry mouth and burning mouth in hospitalized elderly patients and outpatients in relation to saliva, medication, and systemic diseases	Pajukoski, H., Meurman, J. H., Halonen, P., & Sulkava, R.	<i>Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod</i> , 92(6), 641-649, 2001	Investigada a prevalência de sintomas autorreferidos de boca seca e queimação bucal em idosos frágeis hospitalizados (Grupo H), comparando-se com sua prevalência em idosos saudáveis vivendo na comunidade (Grupo C). Não foram encontradas diferenças dessas prevalências entre os dois grupos. Ambos os sintomas foram frequentemente referidos simultaneamente, sendo que o fluxo salivar diminuído foi associado somente com queimação bucal. Os fatores mais prováveis para queimação bucal foram doença psiquiátrica (Grupo H) e uso de medicações psiquiátricas (Grupo C). Boca seca foi relacionada a doenças respiratórias (cortisona tópica e drogas adrenérgicas como salbutamol (Grupo C) e baixo fluxo salivar (Grupo H). Em todos os pacientes o uso de drogas psiquiátricas foi o fator que melhor explicou o sintoma de boca seca, sendo que medicações analgésicas protegeram contra a queimação bucal.
Relationship between medication intake, complaints of dry mouth, salivary flow rate and composition and the rate of tooth demineralization in situ	Bardow, A., Nyvad, B., & Nauntofte, B.	<i>Arch Oral Biol</i> , 46(5), 413-423, 2001	Estudo com 28 pacientes, idade média de 65,7 anos, variando de 44 a 84 anos. Foi concluído que a desmineralização dentária e o maior risco de cáries ocorre com hipossalivação (fluxo salivar $\leq 0,16$ ml/min). A hipossalivação induzida por drogas pode estar relacionada a infecções oportunistas, em especial a produzida por <i>Candida sp</i> , levando à halitose e desmineralização dos dentes.
A case of severe tongue ulceration and laryngeal inflammation induced by low-dose nicorandil therapy	Jang, H. S., Kim, B. S., Jun, G. J., Lee, J. B., Kim, M. B., Oh, C. K., & Kwon, K. S.	<i>British J Dermatol</i> , 151(4), 927-952, 2004	Relato de caso de homem, 62 anos, com um ano de ulceração dolorosa persistente no dorso da língua e mucosa oral, que usava 10mg de nicorandil há um ano. A ulceração surgiu duas a três semanas após o início desta medicação. Após quatro semanas do seu término, a ulceração desapareceu quase completamente. Feito teste de provocação com 5 mg de nicorandil, com ressurgimento da ulceração após dois dias.
A longitudinal study of medication exposure and xerostomia among older people	Thomson, W. M., Chalmers, J. M., Spencer, A. J., Slade, G. D., & Carter, K. D.	<i>Gerodontology</i> , 23(4), 205-132, 2006	Descrita a incidência de xerostomia em idosos no período de 11 anos, focando nas medicações usadas como fator de risco. Os sintomas aumentaram durante o período de seguimento, sendo que um quarto da amostra mudou de estado mostrando instabilidade. Recente exposição a diuréticos ou à dose diária de aspirina foram fortemente associados com maior incidência desta condição.

Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered biphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome	Yarom, N., Yahalom, R., Shoshani, Y., Hamed, W., Elad, S., & Regev, E.	<i>Osteoporos Int</i> , 18(10), 1363-1370, 2007	Osteonecrose da mandíbula (ONM) é efeito colateral devastador do tratamento para câncer com bifosfonato por via parenteral, sendo escassos os relatos deste efeito quando esta medicação é usada por via oral. Analisados 11 pacientes empregando bifosfonato por via oral, com idade de 55 a 79 anos. (10 pacientes com idade ≥ 60 anos). A duração média do uso do alendronato antes da ONM foi de 4,1 anos, sendo esta relacionada à cirurgia dentária em nove pacientes e por dentaduras mal-ajustadas em dois. A maioria dos pacientes era fumante. Entre os nove pacientes seguidos durante pelo menos seis meses, ONM cicatrizou completamente em três, parcialmente em quatro, e não cicatrizou em dois.
Medication in elderly people: its influence on salivary patterns, signs and symptoms of dry mouth	Leal, S. C., Bittar, J., Portugal, A., Falcão, D. P., Faber, J., & Zanotta, P.	<i>Gerodontolog y</i> , 27(2), 129-133, 2010	Foram comparados fluxo salivar não-estimulado, pH, capacidade tampão e sinais e sintomas de xerostomia em idosos com demência senil, usando medicação (G1) e idosos saudáveis não usando medicação (G2). O fluxo de saliva não-estimulado foi abaixo dos parâmetros normais em ambos os grupos. As drogas usadas no G1 apresentavam potencial xerostômico, sendo que os indivíduos que mais as consumiram mostraram lábios secos e rachados. Foi encontrada significativa relação negativa entre a capacidade tampão e o fluxo de saliva em repouso. Concluído que o uso de medicações aumenta a probabilidade do idoso apresentar xerostomia e alterações no fluxo de saliva estimulado e na capacidade tampão.
Nicorandil-induced oral ulceration: Report of three cases and review of the Japanese literature	Yamamoto, K., Matsusue, Y., & Horita, S.	<i>Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod</i> , 112(6), 754-759, 2011	Relatados casos de 3 homens, 86, 81 e 91 a., que apresentaram ulcerações orais induzidas por 15 mg de nicorandil, em 22, 54 e 90 semanas, respectivamente. As ulcerações foram observadas nos bordos das línguas, dolorosas, persistentes, sem enduração. As úlceras desapareceram 5, 8 e 9 semanas, respectivamente, após a cessação do nicorandil, sem recorrência das mesmas.
Drug induced xerostomia in elderly individuals: An institutional study	Shetty, S. R., Bhowrnick, S., Castelino, R., & Babu, S.	<i>Contemp Clin Dent</i> , 3(2), 173-175, 2012	Avaliado o efeito sinérgico de múltiplas drogas que causam xerostomia em 60 idosos, medindo a saliva não estimulada e aplicando questionário de xerostomia e escala de qualidade de vida. Encontrada redução significativamente maior no fluxo salivar em pacientes usando múltiplas drogas que induzem xerostomia. Concluiu que o efeito sinérgico da xerostomia induzida por drogas pode ser possível fator responsável pela redução do fluxo salivar em idosos usando tais drogas.

Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy	Silva, A. R. S., Rosa, G. A. B., Castro Júnior, G., Dias, R. B., Ribeiro, A. C. P., & Brandão, T. B.	<i>Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol</i> , 115(6), e32-6, 2013	Bevacizumab é um anticorpo humanizado que bloqueia fator de crescimento endotelial vascular, sendo de grande valor no tratamento do câncer avançado. É relatado caso de osteonecrose de mandíbula relacionado ao uso do bevacizumab em homem de 61 a. de idade, com câncer avançado de rim. A osteonecrose resolveu-se, após três meses de tratamento conservador.
Reversible ageusia associated with romidepsin therapy	Cooper, M. R., Brewer, S., & Broketa, G.	<i>Am J Health-Syst Pharm</i> , 70(17), 1502-1505, 2013	Relato de caso de homem, 67 a., usando romidepsin há 3,5 meses, para tratamento de linfoma T, apresentando perda total do paladar. No início de uso, relatado gosto metálico na boca. O paciente reduziu a frequência da medicação, com reversão gradual da alteração descrita.

Conclusão

Em razão da grande variação nas respostas adversas aos medicamentos manifestadas nos tecidos moles intrabuciais, é importante que os médicos e odontólogos reconheçam estas alterações, procurando, através de uma anamnese bem realizada e dirigida, observar uma possível relação de causa-efeito. A observação correta da possibilidade de seqüela associada à terapia medicamentosa é essencial para o correto diagnóstico e manejo de cada uma das condições observadas na população idosa.

Entre os 12 artigos mostrando reações adversas dos medicamentos na cavidade oral de idosos, tivemos: 6 (50%) sobre xerostomia e suas conseqüências; 2 (17%) com ulcerações orais conseqüentes ao uso de nicorandil; 2 (17%) por osteonecrose da mandíbula (bifosfonato e bevacizumab, um para cada); e 1 (8,3%) com ageusia (associada a romidepsin) e candidíase oral (associada a corticoide inalatório).

Verificou-se o escasso número de publicações versando sobre reações adversas aos medicamentos na cavidade oral da população idosa. Esta população é a que usa maior número de medicações, em função da concomitância de diversas doenças crônicas, com seu emprego contínuo e prolongado. Em razão desse quadro, podem-se desenvolver lesões na mucosa oral que incomodam o paciente, privando-o muitas vezes de sorrir, alimentar-se e fazer higienização da boca, diminuindo, dessa forma, a qualidade de vida. Conseqüentemente, é neste grupo etário que provavelmente com

maior frequência ocorrem as reações adversas aos medicamentos, sendo estas subdiagnosticadas.

Assim sendo, o paciente idoso deve ser tratado pelo profissional de saúde com redobrada atenção, seja médico ou odontólogo. Portanto, no consultório, este profissional deve-se antecipar para determinar se um novo sintoma ou anormalidade oral é manifestação de reação adversa a um novo medicamento, principalmente se o paciente for idoso.

O paciente idoso requer atenção redobrada durante as consultas médicas e procedimentos odontológicos, em razão da associação de diversas doenças crônicas e o uso contínuo de medicações. Há necessidade de maior número de publicações focando este tema neste grupo etário, principalmente naqueles longevos.

Referências

- Abdollahi, M., & Radfar, M. (2002). A review of drug-induced oral reactions. *J Contemp Dent Pract*, 3(4), 01-19. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <http://www.jaypeejournals.com/eJournals/ShowText.aspx?ID=1494&TYP=TOP&isPDF=YES>.
- Amaral, S. M., Miranda, A. S. M. M. A., & Pires, F. R. (2009). Reações medicamentosas na cavidade oral: aspectos relevantes na Estomatologia. *Rev Bras Odontol*, 66(1), 41-53. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <http://dx.doi.org/10.18363/rbo.v66n1.p.41>.
- Aminzadeh, F., & Dalziel, W. B. (2002). Older adults in the emergency department: a systematic review of patterns of use, adverse outcomes, and effectiveness of interventions. *Ann Emerg Med*, 39(3), 238-247. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11867975>
- Backman, N., Holm, A. K., Hanstrom, L., Blomquist, H. K., Heijbel, J., & Safstrom, G. (1989). Folate treatment of diphenylhydantoin-induced gingival hyperplasia. *Scand J Dent Res Jun*, 97(3), 222-232. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <http://europepmc.org/abstract/MED/2740833>.
- Bakhtiari, S., Sehatpour, M., Mortazavi, H., & Bakhshi, M. (2018). Orofacial manifestations of adverse drug reactions: a review study. *Clujul Med.*, 91(1), 27-36. Recuperado em 01 março, 2018, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29440948>.
- Bardow, A., Nyvad, B., & Nauntofte, B. (2001). Relationships between medication intake, complaints of dry mouth, salivary flow rate and composition, and the rate of tooth demineralization in situ. *Arch Oral Biol*, 46(5), 413-423. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11286806>.
- Cheek, C. C., & Heymann, H. O. (1999). Dental and oral discolorations associated with minocycline and other tetracycline analogs. *J Esthet Dent*, 11(1), 43-48. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10337289>.

- Cohen, L., & Banks, P. (1966). Salivary gland enlargement and phenylbutazone. *Br Med J*, *1*, 1420. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1844773/>.
- Cooper, M. R., Brewer, S., & Broketa, G. (2013). Reversible ageusia associated with romidepsin therapy. *Am J Health-Syst Pharm*, *70*(17), 1502-1505. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <http://www.wjnu.org/index.php/wjnu/rt/printerFriendly/132/112>.
- Curran, F. T., Youngs, D. J., & Allan, R. N. (1991). Candidacidal activity of Crohn's disease neutrophils. *Gut*, *32*(1), 55-60. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1379214/>.
- Daley, T. D., & Armstrong J. E. (2007). Oral manifestations of gastrointestinal diseases. *Can J Gastroenterol*, *21*(4), 241-244. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2657699/>.
- Ensina, L. F., Fernandes, F. R., Di Gesu, G., Malaman, M. F., Chavarria, M. L., & Bernd, L. A. G. (2009). Reações de Hipersensibilidade a Medicamentos – Parte III. *Rev Bras Alerg Immunopatol*, *32*(5), 42-47. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <http://www.asbai.org.br/revistas/Vol322/ART%202-09%20-%20GP%20-%20Rea%C3%A7%C3%B5es%20de%20Hipersensibilidade%20a%20Medicamentos%20-%20parte%20I.pdf>.
- Eversole, L. R. (1979). Allergic Stomatitides. *J Oral Med Oct*, *34*(4), 93-102. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://europepmc.org/abstract/med/392061>.
- Guggenheimer, J. (2002). Oral manifestations of drug therapy. *Dent Clin N Am*, *46*(4), 857-868. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12436836>.
- Heft, M. W., & Mariotti, A. J. (2002). Geriatric pharmacology. *Dent Clin North Am*, *46*(4), 869-885. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: [https://doi.org/10.1016/S0011-8532\(02\)00025-3](https://doi.org/10.1016/S0011-8532(02)00025-3).
- Jainkittivong, A., & Langlais, R. P. (1994). Allergic stomatitis. *Semin Dermatol*, *13*(2), 91-101. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8060832>.
- Hampf, B. G., Malmstrom, M. J., Aalberg, V. A., Hannula, J. A., & Vikkula, J. (1987). Psychiatric disturbance in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, *63*(4), 429-432. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3472142>.
- Jang, H. S., Kim, B. S., Jun, G. J., Lee, J. B., Kim, M. B., Oh, C. K., & Kwon, K. S. (2004). A case of severe tongue ulceration and laryngeal inflammation induced by low-dose nicorandil therapy. *British J Dermatol*, *151*(4), 927-952. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06199.x>.
- Jenkins, S., Addy, M., & Newcombe, R. (1993). The effects of a chlorhexidine toothpaste on the development of plaque, gingivitis and tooth staining. *J Clin Periodontol*, *20*(1), 59-62. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8421118>.
- Kane, M., & Zacharczenko, N. (1993). Oral side effects of drugs. *NYS Dent J*, *59*(1), 37-40. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8421592>.

- Kennedy, W. A., Laurier, C., Gautrin, D., Ghezzi, H., Paré, M., Malo, J. L., & Contandriopoulos, A. P. (2000). Occurrence and risk factors of oral candidiasis treated with oral antifungals in seniors using inhaled steroids. *J Clin Epidemiol*, *53*(7), 696-701. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10941946>.
- Leal, S.C., Bittar, J., Portugal, A., Falcão, D.P., Faber, J., & Zanotta, P. (2010). Medication in elderly people: its influence on salivary patterns, signs and symptoms of dry mouth. *Gerodontology*, *27*(2), 129-133. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: doi: 10.1111/j.1741-2358.2009.00293.x.
- Lo Russo, L., Guida, L., Di Masi, M., Buccelli, C., Giannatempo, G., Di Fede, O., Di Lorenzo, P., & Lo Muzio, L. (2012). Adverse drug reactions in the oral cavity. *Curr Pharm Des*, *18*(34), 5481-5496. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22632392>.
- Loureiro, C. C. S., Adde, C. A., Perez, F. E. G., & Penha, S. S. (2004). Efeitos adversos de medicamentos tópicos e sistêmicos na mucosa bucal. *Rev Bras Otorrinolaringol*, *70*(1), 106-111. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992004000100018>.
- Medeiros-Souza, P., Santos-Neto, L. L., Kusano, L. T. E., & Pereira, M. G. (2007). Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly. *Rev Saúde Pública*, *41*(6), 1049-1053. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17992356>.
- Mocarzel, F. J., & Lacerda, E. C. D. (2007). Discinesia tardia – diagnóstico e tratamento farmacológico ao alcance do cirurgião-dentista. *Rev Bras Odontol*, *64*(3/4), 168-172. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <http://revista.aborj.org.br/index.php/rbo/article/viewFile/85/80>.
- Narhi, T. O., Meurman, J. H., & Ainamo, A. (1999). Xerostomia and hyposalivation: causes, consequences and treatment in the elderly. *Drugs Aging*, *15*(2), 103-116. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10495070>.
- Nohl, F., & Ferrari, P. (1998). Drug-induced gingival hyperplasia. *Ther Umsch Sep*, *55*(9), 573-575. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9594464>.
- Pajukoski, H., Meurman, J. H., Halonen, P., & Sulkava, R. (2001). Prevalence of subjective dry mouth and burning mouth in hospitalized elderly patients and outpatients in relation to saliva, medication, and systemic diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, *92*(6), 641-649. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11740482>.
- Santos-Silva, A. R., Rosa, G. A. B., Castro Júnior, G., Dias, R. B., Ribeiro, A. C. P., & Brandão, T. B. (2013). Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, *115*(6), e32-6. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23567260>.
- Shetty, S. R., Bhowrnick, S., Castelino, R., & Babu, S. (2012). Drug induced xerostomia in elderly individuals: An institutional study. *Contemp Clin Dent*, *3*(2), 173-175. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: 10.4103/0976-237X.96821.
- Silverman, S. L., & Maricic, M. (2007). Recent developments in bisphosphonate therapy. *Semin Arthritis Rheum*, *37*(1), 01-12.

- Smith, R. G., & Burtner, A. P. (1994). Oral side effects of the most frequently prescribed drugs. *Spec Care in Dentist*, 14(3), 96-102. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7871475>.
- Sreebny, L. M., & Schwartz, S. S. (1997). A reference guide to drugs and dry mouth (2nd edition). *Gerodontology*, 14, 33-47. Recuperado em 01 outubro, 2017, de:
- Stübner, S., Grohmann, R., Engel, R., Bandelow, B., Ludwig, W. D., Wagner, G., Müller-Oerlinghausen, B., Möller, H. J., Hippus, H., & Rüther, E. (2004). Blood discrasias induced by psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry*, 37(1), S70-S78. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15052517>.
- Suzuki, K., Miyamoto, T., Miyamoto, M., & Hirata, K. (2008). Nocturnal hypersalivation caused by distigmine bromide in a patient with multiple system atrophy. *Intern Med*, 47(10), 983-984. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: doi: 10.2169/internalmedicine.47.0982.
- Thomson, W. M., Chalmers, J. M., Spencer, A. J., & Slade, G. D. (2000). Medication and dry mouth: findings from a cohort study of older people. *J Public Health Dent*, 60(1), 12-20. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10734611>.
- Thomson, W. M., Chalmers, J. M., Spencer, A. J., Slade, G. D., & Carter, K. D. (2006). A longitudinal study of medication exposure and xerostomia among older people. *Gerodontology*, 23(4), 205-213. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105501>.
- Van Dis, M. L., & Parks, E. T. (1995). Prevalence of oral lichen planus in patients with diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 79(6), 696-700. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7621025>.
- Wright, J. M. (1985). Manifestações bucais das reações das drogas. *Clínicas Odontológicas da América do Norte. Farmacoterapia*, 149-164. Cap.10. São Paulo, SP: Roca.
- Yamamoto, K., Matsusue, Y., & Horita, S. (2011). Nicorandil-induced oral ulceration: Report of three cases and review of the Japanese literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 112(6), 754-759.
- Yarom, N., Yahalom, R., Shoshani, Y., Hamed, W., Elad, S., & Regev, E. (2007). Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered biphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int*, 18(10), 1363-1370. Recuperado em 01 outubro, 2017, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17598065>.

Lucy Gomes - Médica; PhD, Universidade de Londres; Professora do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Gerontologia, Universidade Católica de Brasília (UCB); Professora Titular de Clínica Médica da Universidade de Brasília, aposentada.

E-mail: lucygomes2006@hotmail.com

Clayton Franco Moraes - Médico; Doutorado na Universidade de Brasília; Pós-Doutorado na Universidade de São Paulo; Professor do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Gerontologia, Universidade Católica de Brasília (UCB).

E-mail: claytonf@ucb.br

Anna Loianne Nogueira Chevalier – Dentista; Mestrado em Gerontologia, Universidade Católica de Brasília (UCB).