

AUMENTO GENGIVAL INDUZIDO POR FENITOÍNA

THE GINGIVAL ELARGEMENT INDUCED BY PHENYTOIN

Alessandra Nogueira Porto
Luciana Fernandes de Oliveira
José Roberto Cortelli

Departamento de Odontologia da Universidade de Taubaté

RESUMO

A doença periodontal caracteriza-se por inflamação dos tecidos de suporte dos dentes. Alguns medicamentos, de uso sistêmico, podem afetar os tecidos periodontais, modificando sua resposta inflamatória, sendo o aumento gengival um dos efeitos adversos mais comuns. O objetivo deste estudo foi descrever, através da revisão da literatura, as características gerais do aumento gengival causado pelo uso da fenitoína. Após a análise da literatura pudemos concluir que a prevalência desse aumento variou de 3 a 84,5% com média de 50%. O supercrescimento apresenta-se, inicialmente, na região de papila estendendo-se gradualmente por vestibular, lingual e coronal dos dentes, a patogenia do aumento gengival induzido por fenitoína não está totalmente definida e as hipóteses apresentadas são a estimulação da proliferação celular de fibroblastos, alteração no metabolismo de degradação e produção de colágeno e o acúmulo de cálcio intracelular havendo uma variação na resposta tecidual individual.

PALAVRAS-CHAVE: fenitoína; aumento gengival; medicamentos

INTRODUÇÃO

A doença periodontal caracteriza-se por inflamação dos tecidos de suporte dos dentes causadas por bactérias. O processo inflamatório gengival pode promover a migração apical do epitélio juncional, permitindo o avanço da placa bacteriana para a região subgengival, determinando a periodontite caracterizada pela perda de inserção e reabsorção óssea.

Experimentos clássicos (LÖE; THEILADE; JENSEN, 1965) demonstraram que o acúmulo bacteriano sobre os dentes forma uma resposta inflamatória nos tecidos gengivais. Alguns medicamentos sistêmicos podem afetar os tecidos periodontais, modificando a resposta inflamatória e imunológica deles, principalmente da gengiva. Dentre os efeitos adversos mais comuns, provocados por medicamentos, está o aumento gengival (VIEIRA, 2001).

Seymour (2000) relatou que as alterações gengivais induzidas por medicamentos apresentam como fatores de risco as alterações inflamatórias provocadas pela placa bacteriana, predisposição genética, idade, gênero e o uso combinado de medicamentos.

Existem três grupos de medicamentos que podem provocar o aumento gengival, as antiepiléticas, representadas pela fenitoína (MERRIT; PUTNAM, 1938), as imunossupressoras, representadas pela ciclosporina A e os bloqueadores de cálcio como as nifedipinas (LEDERMAM et al., 1984). A fenitoína tem sido utilizada amplamente devido a sua eficácia, baixo custo e disponibilidade (BUTLER; KALKWARF; KALDAHL, 1987; SEYMOUR et al., 1994). A patogênese da indução do crescimento gengival pela fenitoína não está claramente determinada, no entanto, evidências sugerem um efeito na sub-população específica de fibroblastos, predisposição genética, trocas intracelulares no metabolismo do cálcio, mecanismos moleculares, inativação de colágeno e inflamação induzida por placa bacteriana, que podem estar ocorrendo de forma individual ou em associação alterando assim o estado de saúde da gengiva.

Hassell (1981) relatou que a higiene oral zelosa é extremamente importante para prevenir e tratar o crescimento gengival induzido por medicamento.

PROPOSIÇÃO

O objetivo deste estudo foi descrever, pela análise da revista da literatura, aspectos clínicos, epidemiológicos, patológicos e terapêuticos do aumento gengival induzido pelo uso da fenitoína.

REVISÃO DE LITERATURA

A epilepsia ocorre em 3 a 6% da população, podendo ser classificada como parcial ou generalizada e muitos são os medicamentos utilizados para o controle da doença, estando entre eles o carbamazepina, primadona, fenitoína, ácido valpróico e etossuximida, que podem ser utilizados separadamente ou em associações (CHURCH; BRANDT, 1984).

Seymour (1985) comparou adultos epiléticos tratados com fenitoína ou valproato de sódio para determinar a ocorrência do aumento gengival. O grupo tratado com fenitoína apresentou aumento tecidual significativamente maior em relação aos controles e conseqüentemente índice de placa bacteriana elevado. Hassell e Hefti (1991), no entanto, não encontraram evidências sugerindo que a raça ou o gênero pudessem estar relacionados a uma maior prevalência de aumento gengival induzido pela fenitoína. Este aumento é caracterizado inicialmente pelo aumento papilar, que se estende gradual e simultaneamente pelas faces vestibular, lingual e coronária, encobrendo totalmente a coroa anatômica, diminuindo gradualmente ao se aproximar da junção mucogengival (ANGELOPOULOS; GOAZ, 1972).

Thomason, Seymour e Rawlins (1992) examinaram a incidência de hiperplasia gengival pela fenitoína em indivíduos epiléticos. Associação positiva foi observada entre a quantidade de placa bacteriana e o crescimento gengival nos indivíduos tratados com fenitoína, todavia não se verificou associação positiva entre crescimento gengival e a concentração salivar da droga. Estudos têm evidenciado que a incidência do aumento gengival associado ao uso da fenitoína varia de 3 a 84,5% (PENARROCHA-DIAGO; BAGAN-SEBASTIAN; VERA-SEMPERE, 1990).

Majola (2000) analisou o aumento gengival associado ao uso de fenitoína e os fatores de risco como idade, placa bacteriana, consumo de álcool e hábito de fumar. A placa bacteriana mostrou ser o fator de risco mais determinante à severidade do aumento gengival pela fenitoína e aparecimento mais freqüente em indivíduos jovens. O consumo de álcool e o hábito de fumar apesar de sua associação com a doença periodontal, mostra um caráter de proteção contra o aumento gengival causado pela fenitoína. Os fatores de risco analisados pelo autor parecem ter ação sinérgica.

O mecanismo da fenitoína resulta na depressão do córtex motor do sistema nervoso central sem nenhum significado nas regiões sensoriais, acreditando-se assim que essa ação seja mediada pelo desempenho da estabilização neural. A fenitoína é, em grande parte, eliminada pelo metabolismo hepático (LEPPIK, 1990; REES, 1993).

Addy *et al.* (1982) relacionaram o aumento da severidade do crescimento gengival com o aumento da dose diária, duração da terapia e o nível sanguíneo e salivar da droga. Os autores verificaram que a severidade do crescimento gengival está relacionada ao aumento da dose por unidade corpórea à diminuição da idade. Estudos *in vitro* têm mostrado que a fenitoína atua em cultura de fibroblastos gengivais humanos promovendo a proliferação celular (SHAFER, 1985).

A concentração plasmática da droga necessária para o controle das convulsões está entre 10 a 20µg/mL, sendo essa quantidade capaz de induzir o crescimento gengival. (DAHLLÖF; MODÉER, 1986; REES, 1993). Shafer (1985) demonstrou que a concentração necessária para a ocorrência do crescimento celular para duas vezes o seu número foi de 5µg/ mL, quando comparado ao grupo controle. A relação entre a dose de fenitoína e a incidência e a severidade da hiperplasia gengival é incerta, entretanto uma relação positiva entre o nível de fenitoína no plasma e a severidade da lesão foi verificada por Little, Girgis e Masotti (1975). Assim, a concentração da droga no sangue em oposição à sua dose, pode estar diretamente associada à incidência e severidade da hiperplasia gengival. Por outro lado, Ball (1997) não encontrou correlação entre a concentração de fenitoína, ou de seu metabólito no plasma ou na saliva, com a extensão, severidade ou prevalência de hiperplasia gengival em indivíduos epiléticos.

Kamali (1999) não encontrou diferença estatística significativa entre o efeito potencial do uso de fenobarbital, primidone e carbamazepina comparado com o uso de fenitoína em relação à extensão e à incidência do aumento gengival.

Hassel e Gilbert (1983), em estudo de cultura de fibroblastos gengivais humanos, observaram que 41% das células cultivadas foram sensíveis quando expostas a fenitoína. Brunius e Modéer (1989) testaram o efeito da 5,5 difenilidantoina ou em combinação com o fator de crescimento epidérmico, no acúmulo do radioisótopo $^{45}\text{Ca}^{2+}$. Os autores observaram que a fenitoína influenciou o metabolismo do cálcio intracelular em fibroblastos e que este contribuiu para a patogênese do crescimento gengival.

Em estudo *in vitro*, Vijayasinghan, Dykes e Marks (1991) investigaram o efeito da fenitoína em cultura de fibroblastos gengivais não encontrando crescimento celular.

Russel (1993) testou a hipótese de que o crescimento gengival pudesse estar associado à produção de citocinas (fator de crescimento derivado de plaquetas) na presença de fenitoína. O autor observou que a fenitoína aumenta a expressão do gene associado a esta citocina propiciando um crescimento gengival provocado de forma incidente pelo medicamento.

Pagliarini *et al.* (1995) estudaram o efeito da fenitoína na síntese de glicosaminoglicana por fibroblastos gengivais de humanos. Os autores encontraram um aumento na proporção intracelular destas macromoléculas na população estudada.

Yamada (2000) confrontou, pelo estudo de cultura de fibroblastos, as hipóteses de que a fenitoína e a ciclosporina A pudessem estimular a proliferação de fibroblastos ou exaltar a capacidade de degradação da matriz de colágeno. Concluíram que além dos efeitos sugeridos dessas drogas nos fibroblastos gengivais, a capacidade de degradação da matriz extra celular foi suprimida pelo uso de fenitoína e ciclosporina A.

O tecido resultante do supercrescimento gengival induzido pela doença apresenta-se extremamente denso, podendo levar a um retardo da erupção dental (ROYER; HENDRICKSON; SCHARPF, 1983).

Dahllöf e Modéer (1986) observaram clinicamente, em estudo longitudinal, aumento gengival após um mês da utilização da fenitoína. Os autores verificaram ainda que esse crescimento progressivo ocorreu por até 2 anos. Brown, Beaver e Bottomley (1991) descreveram que o crescimento gengival pode ser clinicamente observado após 2 ou 3 meses do início da administração da droga, atingindo a severidade máxima entre 12 e 18 meses.

O tratamento do aumento gengival pode incluir um programa de prevenção como proposto por Philstrom *et al.*, (1980). Esses autores avaliaram a efetividade de programa de prevenção, em indivíduos tratados com fenitoína, incluindo raspagem supragengival e subgengival, polimento dental e instrução de higiene oral trinta dias após o início da terapia medicamentosa. As medidas preventivas foram aplicadas a intervalos de três meses até a complementação do estudo que foi de quinze meses. Os resultados mostraram a ocorrência de escasso aumento gengival durante os primeiros 6 meses, e, após esse período, não foi observado nenhum crescimento gengival. Os autores concluíram que o programa de prevenção pode minimizar os efeitos do crescimento gengival nos indivíduos estudados. Hassel *et al.* (1990) afirmou que a placa bacteriana é um fator importante associado ao surgimento e à extensão do aumento gengival.

O excesso de tecido gengival pode ser removido através de técnicas cirúrgicas convencionais como gengivectomia, gengivectomia a laser ou pela combinação de ambas (REYNOLDS; KIRKHAM, 1980). Apesar da redução da inflamação conseguida por meio de procedimentos de raspagem e aplainamento radicular, o tratamento cirúrgico pode ser necessário (JONES, 1986). Backman *et al.* (1989) administraram ácido fólico sistêmico em indivíduos que faziam o uso da fenitoína e encontraram uma diminuição do aumento gengival quando comparado aos controles.

Lewis *et al.*, (1995) observaram aumento gengival e diminuição no nível de ácido fólico sugerindo um importante promotor de aumento gengival.

Dahllöf, Axio e Modéer (1991) estudaram o efeito da interrupção da administração da fenitoína em 10 crianças com crescimento gengival e observaram que a regressão do aumento ocorreu após um mês da interrupção na administração do medicamento e a regressão coincidiu com o período de um mês necessário para o aparecimento do crescimento gengival após o início da terapia com fenitoína.

A terapia com anticonvulsivantes pode ser feita pelo uso de mais de um medicamento. Greenwood *et al.* (1986) examinaram o aumento gengival em pacientes que faziam uso de múltiplos anticonvulsivantes e

compararam àqueles que utilizavam somente a fenitoína. Observaram que pacientes que utilizavam mais de um medicamento apresentavam aumento gengival exacerbado.

DISCUSSÃO

Vários estudos têm relatado a ocorrência de crescimento gengival induzido pelo uso prolongado de medicamentos, entre eles a fenitoína. Seymour (1985) comparou indivíduos tratados com valproato de sódio e fenitoína com grupo controle e confirmou a ocorrência do aumento gengival nos indivíduos medicados, o mesmo foi observado por Thomason, Seymour e Rawlins (1992) e Penarrocha-Diago, Bagan-Sebastian e Vera-Sempere, (1990). Este último estudo relatou ainda que a incidência deste aumento variou de 3 a 84,5% com uma média de 50%.

A duração do tratamento medicamentoso e o nível plasmático ou salivar da fenitoína têm sido associado ao aumento gengival em alguns estudos (LITTLE; GIRGIS; MASOTTI, 1975; ADDY, *et al.*, 1982). Em contrapartida Ball (1997) não estabeleceu associação entre o nível total plasmático da fenitoína e a duração do tratamento com o aumento gengival.

Além da associação do uso do medicamento, outros fatores de risco foram também pesquisados, como placa bacteriana, idade, consumo de álcool e hábito de fumar. Addy *et al.* (1982), Majola (2000) e Thomason, Seymour e Rawlins (1992) encontraram maior acometimento do aumento gengival em jovens e a placa bacteriana representou o fator freqüentemente relacionado com aumento gengival. Os fatores raça ou gênero não caracterizaram risco para a doença periodontal segundo Hassel e Hefti (1991).

A fenitoína pode ainda ser administrada em combinação com outros anticonvulsivantes e essa associação parece ter associação positiva com o aumento gengival. Segundo Greenwood *et al.* (1986), houve maior prevalência do aumento gengival em indivíduos que faziam uso de múltiplos anticonvulsivantes. Já para Penarrocha-Diago, Bagan-Sebastian e Vera-Sempere (1990) e Kamali (1999), o aumento gengival não alterou em incidência e severidade com o uso de anticonvulsivantes concomitantes (fenobarbital e carbamazepina).

A patogênese da hiperplasia gengival induzida por medicamentos ainda não está clara. Alguns estudos relacionam fatores que influenciam no crescimento gengival. Para Pagliarini *et al.* (1995), ocorre um aumento significativo do colágeno e na produção de proteína, induzidos pelo uso de fenitoína, porém, nos estudos de Russel (1993), o uso da fenitoína foi associado a um aumento na expressão do gene relacionado a uma citocina importante no crescimento gengival.

Outras hipóteses sobre a patogênese do aumento gengival foram examinadas. Yamada (2000) observou que o crescimento gengival induzido pelo medicamento tanto auxilia na proliferação de fibroblastos como suprime a capacidade de degradação do colágeno, todavia, segundo Vijayasingham, Dykes e Marks (1991) em estudo *in vitro*, não foi observado crescimento celular decorrente do uso de fenitoína.

Além destas características, de acordo com Brunius e Modéer (1989), a fenitoína atua no metabolismo do cálcio, estimulando o influxo dele para dentro da célula, causando rápido e transitório aumento de cálcio intracelular, alterando assim o ciclo celular e favorecendo o aumento gengival.

A extensão do aumento gengival pode variar de acordo com as características teciduais e pela presença de placa bacteriana. Em muitos casos, o crescimento gengival apresenta-se inicialmente restrito à papila dental, estendendo-se gradualmente por vestibular, lingual e coronal, chegando por vezes a cobrir toda a coroa dental (ANGELOPOULOS; GOAZ, 1972). Foi observada, ainda, por Royer, Hendrickson e Scharpf (1983), erupção dificultada na dentição primária em decorrência de tecido gengival extremamente fibroso, característica comum desta condição dental.

O tempo necessário entre o início da terapia medicamentosa e o aparecimento do aumento gengival é discutido em alguns estudos. Dahllöf e Modéer (1986) observaram clinicamente que o aumento gengival pode ser verificado um mês após o início da administração da droga, e conforme Brown, Beaver e Bottomley (1991), este período pode aumentar para 2 a 3 meses com pico máximo entre 12 e 18 meses. Já a interrupção na administração acarretaria uma regressão do aumento gengival em um mês (DAHLLÖF; AXIO; MODÉER, 1991).

A placa bacteriana foi descrita como o fator preponderante no aumento gengival, para Seymour (1985), Addy *et al.* (1982), Thomason, Seymour e Rawlins (1992) e Majola (2000). Entretanto, Hassel *et al.* (1990), Penarrocha-Diago, Bagan-Sebastian e Vera-Sempere (1990), discutiram esta hipótese do aumento gengival ser

atribuído à placa bacteriana, sugerindo que o aumento gengival seja uma característica fenotípica do hospedeiro, como resposta para o efeito mitótico da fenitoína.

Um programa de prevenção que objetivou o controle de placa, verificou resultados positivos nos estudos de Philstrom *et al.*, (1980) e Hall (1990). Por outro lado, Dahllöf e Modéer (1986) não observaram o mesmo efeito do programa de prevenção dental no crescimento gengival, em um estudo longitudinal de dois anos em 16 crianças tratadas com fenitoína.

A fenitoína não é apenas responsável pela iniciação do aumento gengival, mas tem sido notada a sua interferência com a absorção do ácido fólico, levando assim a uma diminuição significativa do nível deste (Lewis *et al.*, 1995). Essa característica do declínio do nível do ácido fólico tem sido indicada como um importante promovedor de aumento gengival. Dessa forma, Backman *et al.* (1989) observaram que a administração suplementar de ácido fólico em indivíduos com nível elevado de fenitoína, reduzia o aumento gengival.

CONCLUSÕES

Após a análise da literatura podemos concluir que:

- O uso da fenitoína causa aumento gengival caracterizado inicialmente pelo aumento papilar, que se estende pelas faces vestibular, lingual e coronária, diminuindo ao se aproximar da junção mucogengival, composta por tecido gengival extremamente fibroso, que pode chegar a retardar a erupção dental.
- A incidência do aumento gengival associada ao uso da fenitoína variou de 3 a 84,5%, com média de 50%.
- A patogenia do aumento gengival induzido por fenitoína não está totalmente definida e as hipóteses apresentadas são a estimulação da proliferação celular de fibroblastos, alteração no metabolismo de degradação e produção de colágeno e o acúmulo de cálcio intracelular .
- A predisposição genética a fatores de risco que podem atuar de maneira sinérgica exacerbando o quadro.
- O controle de placa bacteriana está associado à prevenção e à regressão do aumento gengival inflamatório associado.

ABSTRACT

The periodontal disease is characterized by inflammation of tissues that support the teeth. Some drugs systemically applied may affect dental tissues, modifying their response to inflammation. Among the most common effects, the gingival overgrowth is frequently observed. The purpose of this study was to describe through review of literature the general characteristics of the gingival enlargement caused by the use of phenytoin. The prevalence of this enlargement varies from 3% to 84.5% and many authors detected overall prevalence of 50%. The pathogenesis of isogenetic induction of the gingival enlargement caused by phenytoin is not clearly defined. Studies suggest the presence of these effects in the specific subpopulation of fibroblast, genetic predisposition, intracellular changes (modifications) in calcium metabolism, molecular mechanisms, collagen inactivation and induced inflammation by the microorganism. The super enlargement initially occurs in the papilla, gradually extending to the vestibular, lingual and coronal. The authors of this study concluded that the pathogenesis of the gingival enlargement induced by phenytoin is not so clear, disposition and some risk factors that can act in a synergetic way, exacerbating (irritating) the situation.

KEY-WORDS: Phenytoin; drugs; gingival overgrowth.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADDY, V. et al. Risk factor in phenytoin-induced gingival overgrowth in institutionalized. *Epilepsia*. v. 27, p. 640-651, 1982.

ANGELOPOULOS, A. P.; GOAZ, P. W. Incidence of diphenylhydantoin gingival hyperplasia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, v. 34, p. 898-906, 1972.

- BACKMAN, N. et al. Folate treatment of diphenyldantoin-induced gingival hyperplasia. *Scandinavian Journal of Dental Research*, v. 97, p. 222-232, 1989.
- BALL, D. E. Plasma and saliva concentrations of phenytoin and 5 (4 hydroxyphenyl)5 phenylhydantoin in relation to the incidence and severity of phenytoin induced gingival overgrowth in epileptic patients. *J. Periodontol.*, v. 67, p. 597-602, 1997.
- BROWN, R. S.; BEAVER, W. T.; BOTTOMLEY, W. K. On the mechanism of drug induced gingival hyperplasia. *J. Oral Pathol. Med.*, v. 20, p. 201-209, 1991.
- BRUNIUS, G.; MODÉER, T. Effect of phenytoin on intracellular $^{45}\text{Ca}^{2+}$ accumulation in gingival fibroblast in vitro. *J. Oral Pathol. Med.*, v. 48, p. 485-489, 1989.
- BUTLER, R. T.; KALKWARF, K. L.; KALDAHL, W. B. Drug-induced gingival hyperplasia: phenytoin, cyclosporine, and nifedipine. *J. Am. Dent. Assoc.*, v. 114, p. 56-60, 1987.
- CHURCH, L. F.; BRANDT, S. K. Phenytoin-induced gingival overgrowth resulting in delayed eruption of the primary dentition. A case report. *J. Periodontol.*, v. 55, p. 19-21, 1984.
- DAHLLÖF, G.; MODÉER, T. The effect of a plaque control program on the development of phenytoin-induced gingival overgrowth. A 2-year longitudinal study. *J. Clin. Periodontol.*, v. 13, p. 845-849, 1986.
- DAHLLÖF, F.; AXIO, E.; MODÉER, T. Regression of phenytoin-induced gingival overgrowth after withdrawal of medication. *Swed. Dent. J.*, v. 15, p. 139-143, 1991.
- GREENWOOD, R. S. et al. Phenytoin-induced gingival overgrowth and antiepileptic co-administration. *Epilepsia*, v. 27, p. 640, 1986.
- HALL, W. B. Dilantin hyperplasia: a preventable lesion? *Compendium Contin. Educ. Dent.*, v. 11, p. 502-505, 1990.
- HASSEL, T. Stimulation and inhibition of fibroblast subpopulations by phenytoin and phenytoin metabolites. Pathogenic role in gingival enlargement. *Pediatr. Dent.*, v. 3, p. 137-153, 1981.
- HASSEL, T.; GILBERT, G. H. Phenytoin sensitivity of fibroblasts as the basis for susceptibility to gingival enlargement. *American Journal of Pathology*, v. 112, p. 218-223, 1983.
- HASSEL, T. M. et al. Gingival overgrowth: hereditary considerations. *Compendium of Continued Education in Dentistry*, v. 11, p. 511-514, 1990.
- HASSEL, T. M.; HEFTI, A. F. Drug induced gingival overgrowth: old problem, new problem. *Crit. Rev. Oral Pathol. Med.*, v. 2, p. 103-137, 1991.
- JONES, S. Gingival hyperplasia associated with nifedipine. *Br. Dent. J.*, v. 46, p. 416-417, 1986.
- KAMALI, F. The effect of multiple anticonvulsant therapy on the expression of phenytoin-induced gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.*, v. 26, p. 802-805, 1999.
- LEDERMAN, D. et al. Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, v. 57, p. 620-622, 1984.

- LEPPIK, I. E. Anti epileptic medications. *Compendium Contin. Educ. Dent.*, v. 25, p. 490-496, 1990.
- LEWIS, D. P. et al. Phenytoin-folic acid interaction. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 29, p. 726-735, 1995.
- LITTLE, T. M.; GIRGIS, S. S.; MASOTTI, R. E. Diphenylhydantoin induced gingival hyperplasia: its response to changes in drug dosage. *Developmental Medicine and Child Neurology*, v. 17, p. 421-424, 1975.
- LÖE, H.; THEILADE, E.; JENSEN, S. B. Experimental gingivitis in man. *Journal of Periodontology*, v. 36, p. 177-187, 1965.
- MAJOLA, T. Factors influencing phenytoin- induced gingival enlargement. *J. Clin. Periodontol.*, v. 27, p. 506-512, 2000.
- MERRIT, H.; PUTNAM, T. Sodium diphenylhydantoinate in the treatment of convulsive disorders. *JAMA*, v. 111, p. 1068-1073, 1938.
- PAGLIARINI, A. et al. Heterogenicity of fibroblasts derived from human free and attached gingiva. Glycoaminoglycan synthesis and effects of phenytoin treatment. *J. Oral Pathol. Med.*, v. 24, p. 72-77, 1995.
- PENARROCHA-DIAGO, M.; BAGAN-SEBASTIAN, J. V.; VERA-SEMPERE, F. Diphenylhydantoin-induced gingival overgrowth in man: a clinico-pathological study. *Journal of Periodontology*, v. 61, p. 571-574, 1990.
- PHILSTROM, B. L. et al. Prevention of phenytoin-associated gingival enlargement- a 15 month longitudinal study. *J. Periodontol.*, v. 51, p. 311-317, 1980.
- REES, T. D. Drugs and the periodontium. In: NEWMAN, A. N.; REES, T. D.; KINANE, D. F. 2 ed. *Diseases of the periodontium*. Northwood, England: Science Reviews Limited, 109-134, 1993.
- REYNOLDS, N. C.; KIRKHAM, D. B. Therapeutic alternatives in phenitoin induced gingival hyperplasia. A case report and discussion. *J. Periodontol.*, v. 16, p. 516-520, 1980.
- ROYER, J. E.; HENDRICKSON, D. A.; SCHARPF, H. O. Phenytoin induced hyperplasia of the pre-eruptive stage. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, v. 56, p. 365-367, 1983.
- RUSSEL, E. Phenytoin increases gene expression for platelet-derived growth factor B chain in macrophages and monocytes. *J. Periodontol.*, v. 64, p. 169-173, 1993.
-] SEYMOUR, A. C. The effect of phenytoin and sodium valproate on the periodontal health of adult epileptic patients. *J. Clin. Periodontol.*, v. 17, p. 413-419, 1985.
- SEYMOUR, R. A. et al. Amlodipine induced gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.*, v. 21, p. 281-283, 1994.
- SEYMOUR, R. A. Risk factors for drug induced gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.*, v. 27, p. 217-223, 2000.
- SHAFER, W. G. Effect of dilantin sodium analogues on cell proliferation in tissue culture. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, v. 106, p. 205-207, 1985.
- THOMASON, J. M.; SEYMOUR, R. A.; RAWLINS, M. D. Incidence and severity of phenytoin induced gingival overgrowth in epileptic patients in general medical practice. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, v. 20, p. 288-291, 1992.

VIEIRA, M. L. S. O. The pathogenesis of drug-induced gingival hyperplasia: a review. *Jornal brasileiro endo perio*, v. 1 n. 4, jan./fev./mar., 2001.

VIJAYASINGHAM, S. M.; DYKES, P. J.; MARKS, R. Phenytoin has little effect on in vitro models of wound healing. *Br. J. Dermol.*, v. 125, p. 136-139, 1991.

YAMADA, H. Phenytoin and Cyclosporin A suppress the expression of MMP-1, TIMP-1, and Cathepsin L, but not cathepsin B in cultured gingival fibroblasts. *J. periodontol.*, v. 71 p. 955-960, 2000.