

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**FACULDADE DE MEDICINA**

**EFEITO DO ÁCIDO FÓLICO NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DO AUMENTO  
GENGIVAL INDUZIDO POR FENITOÍNA: REVISÃO DE LITERATURA SEGUIDA  
DE METANÁLISE**

**RAFAEL CORREA DE FARIA**

**MESTRADO PROFISSIONAL**

**2021**

**RAFAEL CORREA DE FARIA**

**EFEITO DO ÁCIDO FÓLICO NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DO AUMENTO  
GENGIVAL INDUZIDO POR FENITOÍNA: REVISÃO DE LITERATURA SEGUIDA  
DE METANÁLISE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Tânia Maria da Silva Mendonça.

**Uberlândia**

**2021**

**RAFAEL CORREA DE FARIA**

**EFEITO DO ÁCIDO FÓLICO NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DO AUMENTO  
GENGIVAL INDUZIDO POR FENITOÍNA: REVISÃO DE LITERATURA SEGUIDA  
DE METANÁLISE**

**Presidente da banca (orientadora): Profa. Dra. Tânia Maria da Silva Mendonça.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.  
Área de concentração: Ciências da Saúde.

Uberlândia, 13 de agosto de 2021.

**Banca Examinadora:**

**Titular:** Profa. Dra. Fabiana Sodré de Oliveira.

**Instituição:** Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia.

**Titular:** Prof. Dra. Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes.

**Instituição:** Faculdade Patos de Minas.

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU  
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

F224 Faria, Rafael Correa de, 1994-  
2021 Efeito do ácido fólico no tratamento e prevenção do  
aumento gengival induzido por fenitoína [recurso  
eletrônico] : Revisão sistemática seguida de metanálise  
/ Rafael Correa de Faria. - 2021.

Orientador: Tânia Maria da Silva Mendonça.  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de  
Uberlândia, Pós-graduação em Ciências da Saúde.  
Modo de acesso: Internet.  
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2021.409>  
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas. I. Mendonça, Tânia Maria da  
Silva, 1962-, (Orient.). II. Universidade Federal de  
Uberlândia. Pós-graduação em Ciências da Saúde. III.  
Título.

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 11 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902  
 Telefone: (34) 3225-8628 - www.ppcsafamed.ufu.br - ppcsaf@famed.ufu.br



### ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Profissional Nº 009/PPCSA				
Data:	13.08.2021	Hora de início:	14:00h	Hora de encerramento:	15:36h
Matrícula do Discente:	11912PSC014				
Nome do Discente:	Rafael Correa de Faria				
Título do Trabalho:	Efeito do ácido fólico no tratamento e prevenção do aumento gengival induzido por fenitoína: revisão sistemática seguida de metanálise				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	PREVENÇÃO DE AGRAVOS À SAÚDE				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Adaptação Cultural e Validação de Instrumentos				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Microsoft Teams, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes (FPM), Fabiana Sodré de Oliveira (UFU) e Tânia Maria da Silva Mendonça (UFU) orientadora da candidata.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Tânia Maria da Silva Mendonça, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos( s) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários   obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Documento assinado eletronicamente por **Tânia Maria da Silva Mendonça, Presidente**, em



13/08/2021, às 15:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.

---



Documento assinado eletronicamente por **cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes, Usuário Externo**, em 13/08/2021, às 15:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.

---



Documento assinado eletronicamente por **Fabiana Sodre de Oliveira, Professor(a) do Magistério Superior**, em 13/08/2021, às 15:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://www.sei.ufu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2972172** e o código CRC **D2D32B9A**.

---

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, agradeço a Deus por todas as adversidades e oportunidades que me levaram a vivenciar esse momento.

Minha gratificação à minha orientadora Dra. Tânia Maria Silva Mendonça, pela paciência e suporte demonstrado em todas as etapas deste artigo, além da dedicação e conhecimento que foram essenciais para minha formação.

Meus agradecimentos aos meus pais e irmã, por me proporcionarem todo amor e incentivo, bem como apoio e suporte, necessários para a conclusão desta dissertação.

Agradeço à minha amiga Poliana Miranda por todo suporte e companheirismo demonstrados no desenvolvimento deste projeto.

Em suma, a todos que fizeram parte da minha formação direta ou indiretamente deixo o meu muito obrigado.

## RESUMO

Nossa revisão sistemática seguida de metanálise reuniu as evidências relacionadas ao efeito do ácido fólico (AF) para tratamento e prevenção do aumento gengival induzido por fenitoína (AGIF). Recorremos às bases de dados PubMed, Embase, Cochrane Library, LILACS, Scopus, Web of Science e ClinicalTrials.gov, além de fontes da literatura cinza. Incluímos ensaios clínicos randomizados com participantes em monoterapia com fenitoína e pelo menos um grupo recebendo AF para tratamento ou prevenção do AGIF. Excluimos estudos com participantes submetidos anteriormente a outro tratamento, com dados incompletos e não comparáveis. Avaliamos o efeito da intervenção com o risco relativo (RR) e intervalo de confiança (IC) de 95% e optamos pelo modelo de efeitos aleatórios. Para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos, utilizamos o RoB 2.0. Utilizamos o GRADE para avaliar a certeza das evidências. Foram identificados 366 artigos inicialmente e apenas cinco ensaios clínicos randomizados controlados atenderam os critérios de inclusão, totalizando 246 participantes. O AF não mostrou benefícios para AGIF tanto para tratamento (RR 1.50; IC 95%: 0.92; 2.43;  $P_{\text{valor}} = 0.1$ ) quanto para prevenção (RR 1.96; IC 95%: 0.55; 6.96;  $P_{\text{valor}} = 0.3$ ). A partir das evidências disponíveis, podemos concluir que a terapia com AF não é efetiva para o tratamento ou prevenção do AGIF.

**Palavras-chave:** Ácido fólico. Anticonvulsivantes. Aumentos gengivais induzidos por drogas. Fenitoína. Hiperplasia gengival.

## ABSTRACT

Our systematic review and meta-analysis aims to summarize evidence on the effect of folic acid (FA) for the treatment and prevention of phenytoin-induced gingival overgrowth (PIGO). The literature search was conducted in PubMed, Embase, Cochrane Library, LILACS, Scopus, Web of Science and ClinicalTrials.gov databases, we also check in gray literature sources. We included randomized clinical trials involving people with epilepsy undergoing phenytoin monotherapy and with at least one group received FA to reduce or prevent of PIGO. We excluded studies that include participants with PIGO who have had other previous treatments, with incomplete or non-comparable data. We evaluated the intervention effect with the relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI), we opted for the random effects model. To assess the risk of bias of the included studies, we used RoB 2.0 tool. We used GRADE to assess the certainty of the evidence. Initially, we identified 366 articles and only five randomized controlled clinical trials met the inclusion criteria, of which we had a total of 246 participants. FA did not show benefits for treatment (RR 1.50; 95% CI: 0.92; 2.43;  $P_{\text{value}} = 0.1$ ) and for prevention of PIGO (RR 1.96; 95% CI: 0.55; 6.96;  $P_{\text{value}} = 0.3$ ). We conclude that FA therapy is not effective for the treatment and prevention of PIGO.

**Keywords:** Folic acid. Anticonvulsants. Drug-induced gingival overgrowth. Phenytoin. Gingival hyperplasia.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Diagrama PRISMA 2020.....	29
Figura 2 - Risco de viés dos estudos incluídos.....	31
Figura 3 - Forest Plots dos estudos incluídos. ....	33

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos .....	30
Tabela 2 - Certeza da evidência GRADE .....	34

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AF	Ácido Fólico
AGID	Aumentos Gengivais Influenciados por Drogas
AGIF	Aumento gengival induzido por fenitoína
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
DeCs	Descritores em Ciências da Saúde
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvio Padrão
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
FOLR1	Receptor de folato 1
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
I <sup>2</sup>	Teste de Inconsistência
IC	Intervalo de Confiança
MEC	Matriz Extracelular
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
P-HPPH	5-(p-hidroxifenil) -5-fenilhidantoína
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RAR	Raspagem e Aplainamento Radicular
RoB	<i>Risk of Bias</i>
RR	Risco Relativo

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>14</b>
2.1	Epilepsia .....	14
2.2	Fenitoína .....	15
2.3	Aumentos gengivais influenciados por drogas.....	16
2.4	Aumento gengival induzido por fenitoína.....	17
2.5	Ácido fólico .....	19
2.6	Ácido fólico e aumento gengival induzido por fenitoína .....	20
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>22</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>23</b>
<b>5</b>	<b>MÉTODO.....</b>	<b>24</b>
5.1	Revisão sistemática .....	24
5.1.1	Protocolo e registro .....	24
5.1.2	Crterios de elegibilidade.....	24
5.1.3	Crterios de incluso .....	24
5.1.4	Crterios de exclusão.....	25
5.1.5	Estratgia de busca .....	25
5.1.6	Seleção dos estudos .....	25
5.1.7	Coleta de dados.....	26
5.1.8	Risco de vies .....	26
5.2	Metanálise.....	26
5.2.1	Análise estatística e síntese de resultados.....	26
5.2.2	Heterogeneidade .....	27
5.2.3	Análise de subgrupos .....	27
5.2.4	Análise de sensibilidade .....	27
5.2.5	Certeza de evidências .....	27
<b>6</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>28</b>

6.1	Seleção dos estudos e características.....	28
6.2	Risco de viés.....	31
6.3	Efeitos das intervenções .....	32
6.3.1	Efeito global do AF no AGIF em pacientes com epilepsia .....	32
6.3.2	Efeito do AF como tratamento do AGIF em pacientes com epilepsia .....	32
6.3.3	Efeito do AF como prevenção do AGIF em pacientes com epilepsia.....	32
6.3.4	Efeitos adversos .....	33
6.3.5	Perdas de seguimento .....	33
6.3.6	Certeza da evidência .....	34
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>35</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>37</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>38</b>
	<b>APÊNDICES .....</b>	<b>45</b>
	APÊNDICE A - Estratégias de busca.....	45
	APÊNDICE B - Formulário de elegibilidade .....	48

## 1 INTRODUÇÃO

A fenitoína é o anticonvulsivante de primeira escolha, sendo utilizada em 30% dos pacientes com epilepsia generalizada, complexa, parcial e epilepsia focal cortical (LAURITANO et al., 2019). Apesar de ser uma droga de geração mais antiga seu uso permanece alto em todo o mundo devido ao seu preço baixo, dosagem única diária e eficácia no tratamento de crises epiléticas generalizadas (LÓPEZ-GONZÁLEZ et al., 2017; XU et al., 2019). Um dos principais efeitos adversos da fenitoína é o aumento gengival induzido por fenitoína (AGIF), que corresponde ao crescimento localizado ou generalizado dos tecidos gengivais (BEAUMONT et al., 2017; CANDOTTO et al., 2019; KANTOR; HASSELL, 1983). A incidência do AGIF varia muito entre os estudos, porém há uma média aproximada de 50% entre os indivíduos que utilizam a fenitoína (SABARUDIN; TAIB, 2019). Na maioria dos casos, o AGIF ocorre três meses após o início do tratamento com fenitoína, causando um efeito significativo na gengiva em relação à estética, função, fala e manutenção da higiene oral dos pacientes (CANDOTTO et al., 2019; TESHOME; GIRMA; ANILEY, 2020). Na atualidade, o tratamento consiste na gengivectomia, além da abordagem não cirúrgica por meio de programas preventivos de incentivo à higiene bucal, profilaxias, raspagens e aplainamento radicular (KAOMONGKOLGIT et al., 2015; MAVROGIANNIS et al., 2006).

Vogel (1977) identificou uma relação entre o AGIF e o ácido fólico (AF). Nesse sentido, o mecanismo mais aceito atualmente é que a ação da fenitoína promova uma redução na absorção de AF pelos fibroblastos gengivais, que limita a produção de colagenase ativa e resulta na degradação disfuncional do tecido conjuntivo (BROWN; ARANY, 2015; VOGEL, 1977). Essas descobertas possibilitaram a realização de estudos que utilizaram o AF como alternativa tanto terapêutica quanto preventiva nos casos do AGIF, mas os resultados de sua efetividade para essas finalidades permanecem incertos (ARYA; GULATI, 2012; PRASAD et al., 2004).

A literatura sobre o papel das vitaminas na saúde bucal ainda é escassa, e existe um consenso geral de que a deficiência de vitaminas é associada negativamente à saúde bucal (CAGETTI et al., 2020). Em geral, os estudos mais recentes defendem que as evidências dessa associação são fracas, por não apresentarem resultados significantes em amostras representativas (BOTELHO et al., 2020; CAGETTI et al., 2020; DRAGONAS et al., 2020; LEE et al., 2021). Contrariamente, os dados mais recentes da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição dos Estados Unidos associaram a deficiência de vitaminas e outros micronutrientes à gravidade da doença periodontal, e, por isso, recomendam seu uso para reduzir a gravidade dessa doença (LUO et al., 2018). Portanto, apesar de estudos apresentarem dados controversos

sobre o uso da suplementação de vitaminas, não há evidências fortes de que essa intervenção seja realmente eficaz para tal finalidade.

Devido à incongruência dos estudos sobre o uso de vitaminas como intervenção em saúde bucal, nossa revisão sistemática seguida de metanálise é importante para reunir e avaliar indícios que nos permitam conhecer o efeito do AF no AGIF, a fim de contribuir para o desenvolvimento de diretrizes baseadas em evidências para o manejo dessa condição e orientar políticas públicas para ações direcionadas à população de pessoas com epilepsia.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Epilepsia

A epilepsia é uma doença cerebral crônica caracterizada pela recorrência de crises epiléticas não provocadas, que são episódios breves de movimento involuntário, podendo envolver uma parte ou todo o corpo do indivíduo, e, muitas vezes, acompanhados por perda de consciência e descontrole da função intestinal ou da bexiga (BRASIL, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). Essa mudança comportamental transitória é causada pela atividade neuronal excessiva ou síncrona anormal no cérebro (DEVINSKY et al., 2018). Mais de 50 milhões de pessoas, de todas as idades e no mundo todo, são afetadas pelos distúrbios epiléticos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

Ainda que a etiologia da epilepsia em muitos pacientes seja desconhecida, as convulsões podem ser o resultado de qualquer alteração que perturbe a função cerebral, incluindo causas adquiridas, doenças infecciosas, doenças autoimunes e mutações genéticas (DEVINSKY et al., 2018). Esses episódios trazem consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais, que prejudicam diretamente a qualidade de vida do indivíduo afetado (BRASIL, 2015).

De acordo com a classificação de crises da International League Against Epilepsy (2017) as crises epiléticas podem ser classificadas quanto ao seu início: focal, generalizado ou desconhecido (FISHER et al., 2017). Já outras classificações têm estruturas semelhantes à classificação básica, mas com modificações das categorias com outras características presentes durante as crises (DEVINSKY et al., 2018).

O objetivo do tratamento da epilepsia é interromper as atividades clínicas e elétricas das crises convulsivas, uma vez que a terapia apropriada e oportuna reduz a mortalidade e a morbidade associada à doença (GLAUSER et al., 2016). Basicamente, para prevenir convulsões, as drogas têm dois modos gerais de ação: ou atuam em neurônios patologicamente alterados para prevenir ou reduzir descargas excessivas neles; ou reduzem a propagação da excitação e a interrupção da função em outro neurônio normal (SABARUDIN; TAIB, 2019). Nesse contexto, existem três gerações de drogas anticonvulsivantes, sendo a primeira representada pela fenitoína e o fenobarbital; a segunda geração pela carbamazepina e o ácido valpróico (valproato de sódio); e a terceira, pela gabapentina, a lamotrigina e a vigabatina (BRUNET et al., 2001).

A opção de tratamento escolhida depende do tipo e da gravidade do distúrbio epilético, buscando proporcionar uma melhora na qualidade de vida do paciente, por meio do alcance de

um adequado controle de crises, com o mínimo de efeitos adversos possíveis (BRASIL, 2015; CORNACCHIO; BURNEO; ARAGON, 2011). No entanto, muitos pacientes ainda recebem tratamento inadequado por uma variedade de razões, incluindo terapias destinadas a reduzir ao invés de interromper as crises, uso de fármacos ineficientes e administração de doses anticonvulsivantes insuficientes (GLAUSER et al., 2016). Além disso, cerca de 65% das pessoas com epilepsia podem desenvolver alguma reação adversa aos medicamentos anticonvulsivantes (SUBRAMANI; RATHNAVELU; ALITHEEN, 2013).

É importante que os cirurgiões-dentistas estejam cientes dos potenciais efeitos colaterais dos anticonvulsivantes e aptos para fornecer cuidados bucais abrangentes aos pacientes com epilepsia (MORGAN et al., 2019). Crianças com epilepsia apresentam higiene oral inadequada ao serem comparadas a crianças sem a doença (JOSHI et al., 2017). Assim, a inadequação na higiene bucal é considerada preditora de quadros de gengivite e periodontite (COSTA et al., 2014). Associado a isso, os medicamentos anticonvulsivantes, em especial a fenitoína, alteram a fisiologia do tecido conjuntivo gengival (FERNER, 2017).

## **2.2 Fenitoína**

A fenitoína é licenciada para monoterapia e terapia adjuvante de crises tônico clônicas e crises focais em pessoas de qualquer idade, além de ser indicada para o tratamento de convulsões que ocorrem durante ou após a neurocirurgia e/ou traumatismo craniano grave (PATSALOS; SPENCER; BERRY, 2018). A fenitoína ainda é uma das prescrições mais comuns, mesmo sendo uma droga antiepiléptica de geração mais antiga (XU et al., 2019). Ela estabiliza a membrana neuronal, minimizando sua atividade convulsiva por meio de sua principal ação, que é o bloqueio dos canais de cálcio ( $Ca^{2+}$ ) e sódio ( $Na^+$ ) (DREW et al., 1987; LEWIS et al., 1995). Essa droga exibe uma farmacocinética não linear e é suscetível a várias interações com outras drogas (PATSALOS; SPENCER; BERRY, 2018).

A fenitoína é o anticonvulsivante de primeira escolha, sendo utilizada em 30% dos pacientes com epilepsia generalizada, complexa, parcial e epilepsia focal (LAURITANO et al., 2019). Mas, segundo as Diretrizes da Sociedade Americana de Epilepsia (2016) os benzodiazepínicos (BDZ) são a primeira escolha, e a fenitoína é recomendada para o tratamento de segunda linha do estado convulsivo generalizado em crianças e adultos, além do tratamento de convulsões refratárias ou que não respondem ao tratamento com BDZ (GLAUSER et al., 2016; LYTTLE et al., 2019). Recentemente, ensaios clínicos randomizados compararam a

eficácia da fenitoína com outros anticonvulsivantes e não encontraram diferenças significativas (CHAMBERLAIN et al., 2020; LYTTLE et al., 2019).

Vale ressaltar que a fenitoína exerce sua ação bloqueando os canais de sódio voltagem-dependentes e, assim, suprimindo os potenciais de ação dos neurônios no córtex motor, ocorrem efeitos colaterais dependentes da concentração, sendo os mais comuns a sonolência, fadiga, tontura, confusão, nistagmo e ataxia (CHANG et al., 2020). Há também os efeitos adversos a longo prazo, como os aumentos gengivais influenciados por drogas (CANDOTTO et al., 2019).

### **2.3 Aumentos gengivais influenciados por drogas**

Os aumentos gengivais influenciados por drogas (AGID) são efeitos colaterais de drogas utilizadas para tratamento não dentário, no qual o tecido gengival não é o órgão-alvo pretendido (LAURITANO et al., 2019). Essa alteração descreve um aumento generalizado ou localizado dos tecidos gengivais (BEAUMONT et al., 2017). A etiologia e o mecanismo dos AGID ainda não foram totalmente determinados, mas são considerados multifatoriais e resultantes das várias interações entre o hospedeiro e o ambiente (SABARUDIN; TAIB, 2019).

Na última classificação de doenças periodontais, essa condição recebeu o nome de AGID, classificada entre as condições gengivais induzidas por placa (MURAKAMI et al., 2018). Assim, para produzir respostas gengivais, as bactérias da placa são necessárias, juntamente com os efeitos da droga (MURAKAMI et al., 2018). No entanto, há outros fatores não induzidos por placa que devem ser considerados, sendo de natureza genética, sistêmica ou infecciosa (BEAUMONT et al., 2017).

Os AGID são os efeitos adversos mais difundidos de medicações sistêmicas nos tecidos periodontais, e mais de 20 drogas estão associadas a esse efeito (BHARTI; BANSAL, 2013; LAURITANO et al., 2019). As três principais classes de fármacos são os anticonvulsivantes, os agentes imunossupressores e os anti-hipertensivos (LAURITANO et al., 2019). Porém, uma ação molecular em comum que essas drogas apresentam é o bloqueio da membrana celular no fluxo de íons  $Ca^{2+}/Na^{+}$ , que altera o comportamento dos fibroblastos do tecido conjuntivo gengival, levando a um aumento do colágeno extracelular e da substância fundamental (FERNER, 2017; RAMÍREZ-RÁMIZ et al., 2017). Além disso, todos esses medicamentos produzem lesões clínicas e características histológicas indistinguíveis uma da outra (MURAKAMI et al., 2018).

O tratamento dos AGID consiste em estratégias cirúrgicas e não cirúrgicas. A abordagem não cirúrgica baseia-se em programas preventivos de incentivo à higiene bucal,

profilaxias, raspagens e aplainamento radicular (RAR) realizadas pelo cirurgião-dentista, além do uso de clorexidina e enxaguantes bucais para auxiliar o pós-cirúrgico (MAVROGIANNIS et al., 2006). Essas abordagens não cirúrgicas podem reduzir as lesões clínicas em até 40%, principalmente por meio da eliminação de bactérias (TRACKMAN; KANTARCI, 2015). Recentemente, pesquisas promissoras sobre o efeito da curcumina na prevenção desse agravo foram realizadas (CHEN; WANG; CHEN, 2018; EFTEKHARIAN et al., 2019), mas ainda há uma necessidade de estudos com metodologia mais robusta para fornecer respostas mais esclarecedoras sobre o assunto.

Já a abordagem cirúrgica consiste na remoção de tecido gengival por meio da gengivectomia, que ainda é o tratamento de escolha em casos mais graves (KAOMONGKOLGIT et al., 2015). Na maioria dos casos cirúrgicos, há uma recorrência das lesões, que requerem novas intervenções cirúrgicas, gerando desconforto substancial ao paciente e aumento do risco de infecção (ASSAGGAF et al., 2015; TRACKMAN; KANTARCI, 2015). Embora o uso de excisão a laser reduza a recidiva em comparação às técnicas convencionais, o aumento do tecido gengival recorrente devido ao uso contínuo da droga apresenta um desafio significativo na prática clínica (MAVROGIANNIS et al., 2006; TRACKMAN; KANTARCI, 2015).

A comunicação entre médicos e dentistas é essencial para o gerenciamento bem-sucedido dos AGID, já que a mudança do medicamento também pode ser uma opção considerável de tratamento (MAVROGIANNIS et al., 2006; SAMUDRALA; CHAVA; CHANDANA, 2016). O ideal é prescrever medicamentos antiepilépticos que não causem impacto negativo na saúde gengival (GALLO et al., 2021). Entretanto, pode haver razões médicas ou financeiras que inviabilizam essa possibilidade (MAVROGIANNIS et al., 2006). Como exemplo, cita-se o caso da fenitoína, que é um medicamento muito utilizado em países em desenvolvimento para crises tônico clônicas, mas causa o aumento gengival induzido por fenitoína (BETTING et al., 2003; KAOMONGKOLGIT et al., 2015).

#### **2.4 Aumento gengival induzido por fenitoína**

Os tecidos gengivais têm uma predisposição a sofrer uma resposta inflamatória exagerada, por causa dos medicamentos anticonvulsivantes, na presença de irritantes locais como a placa bacteriana (VOGEL, 1977). Esse aumento gengival foi relatado pela primeira vez em pacientes tratados com fenitoína por Kimball, em 1939 (SAMUDRALA; CHAVA;

CHANDANA, 2016). Assim, o aumento gengival induzido por fenitoína foi o mais frequentemente relatado até a atualidade (KAOMONGKOLGIT et al., 2015).

Especificamente no desenvolvimento do AGIF, os fatores de risco incluem o acúmulo de placa bacteriana, a inflamação gengival, a situação socioeconômica, a idade e a coadministração de outros medicamentos antiepilépticos (KARIMZADEH et al., 2016). A dose e a duração da terapia com o fármaco tendem a resultar em quadros mais graves do AGIF (CORNACCHIO; BURNEO; ARAGON, 2011). Sua incidência varia muito entre os estudos, porém há uma média aproximada de 50% entre os indivíduos que utilizam a fenitoína (SABARUDIN; TAIB, 2019).

Ainda não há um consenso na literatura sobre os mecanismos celulares que desencadeiam o AGIF, uma vez que alguns estudos demonstraram que a fenitoína é capaz de inibir a produção de matriz extracelular (MEC), já outros mostraram que o acúmulo de proteínas pode ocorrer devido a um desequilíbrio entre a síntese e a degradação de MEC, sendo este a possível causa do AGIF (CORRÊA et al., 2011). Além disso, o crescimento gengival pode dificultar o controle da placa, causando um processo inflamatório secundário e agravando o AGIF (LAURITANO et al., 2019).

O surgimento do AGIF pode ocorrer após o primeiro mês de tratamento com a fenitoína, mas, no geral, ocorre três meses após o início da terapia (CANDOTTO et al., 2019). Sua apresentação tecidual varia de um aspecto normal a um estado hiperêmico, e, geralmente, a face vestibular dos dentes anteriores tem maior incidência e gravidade (CORRÊA et al., 2011). Clinicamente, esse crescimento gengival tem início na região da papila dentária, que aumenta e invade as coroas dos dentes, estendendo-se mais lateralmente até as papilas adjacentes (CANDOTTO et al., 2019; KAOMONGKOLGIT et al., 2015). Esse aumento excessivo pode alterar o contorno gengival, de tal forma que pode impedir a função oral e a fala, culminando em um efeito antiestético (GURGEL et al., 2015).

O diagnóstico é baseado na história do indivíduo e no exame clínico cuidadoso, realizado pelo cirurgião-dentista, mas o exame histopatológico pode auxiliar no diagnóstico diferencial da lesão (SAMUDRALA; CHAVA; CHANDANA, 2016). Tais diagnósticos diferenciais envolvem outros aumentos gengivais inflamatórios, desordens genéticas, condições hormonais, deficiência de vitamina C, gengivite de células plasmáticas, ou aumentos gengivais associados a doenças sistêmicas (AGRAWAL, 2015).

O conhecimento aprofundado sobre as drogas utilizadas pelos pacientes, seus efeitos adversos, os mecanismos patogênicos envolvidos no AGIF e suas apresentações clínicas auxiliam os dentistas no manejo terapêutico dessa condição (SAMUDRALA; CHAVA;

CHANDANA, 2016). Portanto, o manejo efetivo requer o envolvimento ativo de cirurgiões dentistas e outros profissionais da saúde, a fim de minimizar a possibilidade de complicações gengivais (SUBRAMANI; RATHNAVELU; ALITHEEN, 2013).

Estudos buscam alternativas terapêuticas menos invasivas e, nesse sentido, Vogel (1977) identificou uma relação entre ácido fólico, fenitoína e o desenvolvimento do AGIF, que possibilitou a realização de estudos posteriores utilizando o ácido fólico como uma alternativa para AGIF (ARYA et al., 2011; PRASAD et al., 2004; VOGEL, 1977). Mais recentemente, pesquisas promissoras têm sido conduzidas sobre o efeito de outras substâncias para prevenção do AGIF, como o ácido fólico (CAGETTI et al., 2020; EFTEKHARIAN et al., 2019; LUO et al., 2018).

## 2.5 Ácido fólico

O folato é uma vitamina essencial no transporte de grupos metil necessários para reações bioquímicas intracelulares, desempenhando um papel fundamental na divisão celular, no crescimento tecidual, e, também, na síntese, reparo e metilação do ácido desoxirribonucleico (DNA) (BAE et al., 2017; TABLANTE et al., 2019). Essa vitamina pode ser encontrada naturalmente em alimentos, sobretudo em verduras de folhas verdes escuras, legumes e em algumas frutas cítricas (LIEW, 2016; TABLANTE et al., 2019). O seu ciclo é imprescindível para muitas reações de metilação genômica e não genômica, via S-adenosilmetionina e, indiretamente, para a síntese dos nucleotídeos (XU et al., 2019).

A deficiência de folato é uma das mais comuns observadas na prática clínica e tem relação direta com uma dieta deficiente, sendo mais frequente entre as pessoas pertencentes a grupos socioeconômicos mais desfavorecidos (DAVIS; NICOL, 1988). Entre outras alterações de saúde, essa deficiência pode causar o desenvolvimento de uma anemia megaloblástica indistinguível daquela associada à falta de vitamina B12, já que há uma interdependência entre a vitamina B9 e a B12 (DAVIS; NICOL, 1988). Uma interação importante dessas duas vitaminas ocorre na síntese da metionina da homocisteína pela metionina sintase, na qual o 5-metiltetra-hidrofolato e a metil-vitamina B12 são cofatores (XU et al., 2019). Estudos defendem que, em idosos com níveis levemente elevados de homocisteína, a suplementação com ácido fólico e vitamina B12 a longo prazo resulta em mudanças na metilação do DNA de diversos genes implicados em processos de desenvolvimento fisiológicos e carcinogênicos (KOK et al., 2015).

O ácido fólico é a forma estável, sintética e oxidada da vitamina B9 usada em suplementos e alimentos fortificados (FOX; STOVER, 2008). O AF também é conhecido como folato, folacina, vitamina B9, vitamina M, fólito, acifólico, folcidina e, cientificamente, como ácido pteroilglutâmico (LIEW, 2016). Sua biodisponibilidade chega a ser, aproximadamente, 70% maior que o folato natural dos alimentos (TABLANTE et al., 2019). Assim, o metabolismo do AF resulta nas formas naturais metabolicamente ativas, incluindo o 5-metiltetrahydrofolato, que é a forma mais comumente encontrada no sangue (BAE et al., 2017).

O AF desempenha um papel importante na formação do sangue, na saúde das mucosas e na prevenção de defeitos do tubo neural (KHAN; RAHMAN, 2020). Especificamente na cavidade bucal, o AF atua na maturação e desenvolvimento de células epiteliais orais (KHAN; RAHMAN, 2020). Então, desde 1969, uma série de hipóteses foram estudadas para explicar a relação entre ácido fólico e fenitoína, mas nenhuma foi conclusiva (BAUGH; KRUMDIECK, 1969).

## **2.6 Ácido fólico e aumento gengival induzido por fenitoína**

Vogel (1977) investigou a relação entre a deficiência de folato em pessoas que usam fenitoína e o desenvolvimento do AGIF, e observou que a ação do fármaco acarreta em uma redução na absorção de AF que limita a produção de colagenase ativa (VOGEL, 1977). Logo, a alteração da captação de AF celular resulta em uma degradação disfuncional do tecido conjuntivo, que depende dos canais reguladores do transporte de cátions ativos e da difusão passiva (BROWN; ARANY, 2015).

Dentre os receptores celulares existe o receptor de folato 1 (FOLR1) que é uma glicoproteína capaz de mediar o transporte de folato por meio de endocitose (ALKAN et al., 2019). Ainda é necessário esclarecer o seu papel na patogênese da doença periodontal; porém, estudos apontam que a baixa sérica e a ingestão insuficiente de AF na dieta resultam na deterioração da saúde periodontal (ALKAN et al., 2019; KECALI et al., 2020).

Um crescente conjunto de evidências apoia os efeitos promotores de saúde do AF e sugere a possibilidade de seu futuro papel na prevenção e no tratamento de doenças (LIEW, 2016). Embora os elos entre nutrição e doença periodontal não estejam totalmente elucidados, análises prévias encontraram uma relação inversa entre doença periodontal e o nível antioxidante total (LUO et al., 2018). Por um meio pouco conhecido, o AF demonstrou ter essa propriedade antioxidante, ainda que não esteja esclarecido se o folato em si tem ação antioxidante ou se influencia as atividades de outros compostos (LUO et al., 2018).

A fenitoína interfere na estabilização da membrana celular, e sua ação de bloqueio dos canais de cálcio pode induzir a via da autofagia (KANG et al., 2020). Estudos mostraram que a fenitoína também reduz a apoptose em fibroblastos gengivais ao inibir as atividades dos fatores de transcrição FoxO1 e caspase-3 (KANG et al., 2020; KANTARCI et al., 2007). Além disso, a fenitoína induz a secreção de fator de crescimento do tecido conjuntivo e fator de crescimento derivado de plaquetas, causando o aumento na síntese de colágeno, presente nos aumentos gengivais (KANG et al., 2020).

Assim, Brown e Arany (2015) desenvolveram uma hipótese que unifica a relação entre a ação específica da fenitoína, a diminuição da absorção de folato celular pelos fibroblastos gengivais e a degradação do tecido conjuntivo disfuncional, sugerindo que esse mecanismo poderia ser prevenido e revertido com a utilização da terapia tópica com AF (BROWN; ARANY, 2015). Outros estudos também afirmaram que a administração sistêmica de AF pode ser considerada capaz de diminuir substancialmente a incidência dessa alteração gengival (ARYA; GULATI, 2012; NAYYAR et al., 2013). Por fim, uma pesquisa recente mostrou que a ingestão de AF adjuvante com RAR resultou em ganho adicional significativo no nível de inserção clínica em pacientes com periodontite (KECELI et al., 2020).

### **3 JUSTIFICATIVA**

A eficácia do ácido fólico para tratamento e prevenção do AGIF tem sido investigada em ensaios clínicos, mas permanece sem consenso. Assim, os possíveis efeitos dessas intervenções não foram estimados sistematicamente na saúde pública.

Dessa forma, a realização desta revisão sistemática seguida de metanálise é importante para avaliar e reunir evidências que garantam confirmar ou refutar o efeito do ácido fólico no aumento gengival induzido por fenitoína. Além de contribuir para o desenvolvimento de diretrizes baseadas em evidências para o manejo não cirúrgico dessa condição. Os resultados desta revisão poderão incentivar futuras pesquisas e políticas públicas, especialmente voltadas para a população de pessoas com epilepsia, garantindo um atendimento adequado nos serviços de saúde odontológicos.

#### **4 OBJETIVOS**

Realizar uma revisão sistemática seguida de metanálise a fim de reunir evidências sobre o efeito do ácido fólico no tratamento e prevenção do aumento gengival induzido por fenitoína em pessoas com epilepsia.

## 5 MÉTODO

### 5.1 Revisão sistemática

#### 5.1.1 Protocolo e registro

Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) (PAGE et al., 2021) e foi baseada nos métodos descritos no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (HIGGINS et al., 2021). O protocolo desta revisão foi registrado na base de dados *International Prospective Register of Systematic Review* (PROSPERO) sob o número de identificação CRD 42020156843.

#### 5.1.2 Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade foram definidos por meio da estratégia PICO (P: paciente, I: intervenção, C: comparação, O: *outcomes*, desfecho), a fim de responder à seguinte pergunta: “Pessoas que utilizam fenitoína podem ser beneficiadas com o uso do ácido fólico como tratamento ou prevenção do aumento gengival induzido por fenitoína?”

#### 5.1.3 Critérios de inclusão

**Participantes:** pessoas com epilepsia em terapia com fenitoína para controle de crises convulsivas, sem especificação do tipo ou gravidade da doença, com diagnóstico clínico de aumento gengival influenciado por esse anticonvulsivante ou sem alterações, de acordo com os critérios diagnósticos propostos por Harris e Ewalt (1942) ou outros critérios diagnósticos de aumento gengival publicados, desde que fossem semelhantes e comparáveis.

**Intervenção:** AF administrado tópico ou sistemicamente, com quaisquer marcas comerciais, dosagens, locais e esquemas de administração.

**Comparação:** placebo ou sem intervenção.

**Desfechos:** buscamos evidências sobre o efeito do AF na incidência de qualquer grau compatível com AGIF nos grupos, de acordo com sistemas de classificação de aumentos gengivais.

**Estudos:** ensaios clínicos randomizados (ECR).

#### 5.1.4 Critérios de exclusão

Excluimos estudos com participantes submetidos anteriormente a outro tratamento para AGIF (ex.: pacientes que já realizaram tratamento cirúrgico gengival), que tenham causas independentes ou comorbidades de hiperplasia gengival (ex.: pacientes com condições sistêmicas relacionadas à gravidez, tabagismo, hiperglicemia e leucemia). Eliminamos, também, estudos com dados incompletos, os quais os autores não tenham respondido às nossas tentativas de comunicação, e estudos com dados não comparáveis.

#### 5.1.5 Estratégia de busca

Não houve limite de tempo e idioma em nossas buscas por referências. Utilizamos termos e sinônimos relacionados a *Medical Subject Headings* (MeSH) “folic acid”, “phenytoin” e “gingival overgrowth”, associados aos operadores booleanos “AND” “OR” e “NOT”, a fim de ampliar ou restringir os estudos elegíveis. Adequamos o vocabulário para indexação específica em cada base de dados pesquisada. Além disso, estabelecemos estratégias de buscas independentes para cada uma delas, com o intuito de identificar estudos de maneira mais abrangente. A estratégia de busca completa das bases de dados está no Apêndice A.

Utilizamos as bases de dados PubMed, Embase, Cochrane Library, LILACS, Scopus, Web of Science e ClinicalTrials.gov. Incluímos pesquisas de literatura cinza: *Pan American Health Library (PAHO)*, *WorldCat*, *DART-Europe E-Theses Portal*, *ProQuest Dissertations & Theses (PQDT)*, *OpenGrey*, *Google Scholar* e sites de associações de epilepsia. Buscamos, finalmente, por referências cruzadas nas listas bibliográficas das publicações correlatadas.

#### 5.1.6 Seleção dos estudos

Utilizamos o *software* de gerenciamento de referências *Mendeley Desktop 1.19.8* (Mendeley LTDA., Elsevier, Holanda), removendo duplicatas e importando para uma pasta específica. Os dois autores revisores (RCF e PGM) selecionaram de forma independente os títulos, resumos e palavras-chave das publicações identificadas nas buscas para avaliar sua elegibilidade. Posteriormente, os textos completos dos ensaios potencialmente relevantes foram lidos na íntegra pelos dois autores e avaliados independentemente por meio do formulário de elegibilidade (apêndice B). Quando apropriado, entramos em contato com os autores de estudos para obter mais informações, com o propósito de esclarecer sua elegibilidade na nossa pesquisa.

Os desacordos em qualquer fase do processo de extração de dados foram resolvidos por meio de discussão e, quando necessário, consulta ao terceiro autor (TMSM). A concordância entre os revisores foi mensurada usando a estatística de Kappa, em que houve acordo interexaminadores em todos os processos da seleção de estudos (Kappa = 1.0).

### **5.1.7 Coleta de dados**

Ambos os autores revisores (RCF e PGM) extraíram de forma independente os dados dos estudos incluídos e os registraram em um formulário digital de extração de dados projetado previamente. Os dados extraídos foram dicotomizados em “melhora/não” no desfecho de tratamento e “desenvolvimento/não” no desfecho de prevenção. Discordâncias no processo de extração de dados foram resolvidas por meio de discussão e solicitação de opinião do terceiro autor (TMSM). Quando as informações referentes a qualquer um dos itens do formulário foram insuficientes ou incertos, entramos em contato com os autores do estudo para solicitar mais informações.

### **5.1.8 Risco de viés**

Dois autores da revisão (RCF e PGM) avaliaram independentemente o risco de viés dos estudos incluídos usando a ferramenta *Risk of Bias 2* (RoB 2) (HIGGINS et al., 2021) e resolveram as divergências por discussão. A ferramenta fornece uma estrutura para avaliar o risco de viés de qualquer tipo de estudo randomizado em um único resultado, podendo ser julgado como baixo risco de viés, algumas preocupações ou alto risco de viés.

## **5.2 Metanálise**

### **5.2.1 Análise estatística e síntese de resultados**

A análise estatística foi realizada por meio da metanálise da combinação dos resultados dos estudos que utilizamos e foi desenvolvida no *software Cochrane Review Manager 5.4* (THE NORDIC COCHRANE CENTRE, 2020), a fim de fornecer uma estimativa global do efeito da intervenção (LANGAN et al., 2019). Os efeitos do uso do AF pelos pacientes com o objetivo de tratamento ou prevenção foram expressos em dados dicotômicos. O efeito do AF foi avaliado por meio do risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95%.

### 5.2.2 Heterogeneidade

O resultado das diferenças clínicas e metodológicas dos estudos incluídos na metanálise é a heterogeneidade, e, para quantificá-la, usamos o modelo de efeitos aleatórios e o teste de inconsistência ( $I^2$ ) incluídos nos *forest plots* (LANGAN et al., 2019). A estatística  $I^2$  indica como os tamanhos do efeito nos vários estudos estão dispersos sobre o efeito estimado da metanálise, e embora sua classificação seja questionável, optamos pelos valores de 25%, 50% e 75% representando níveis pequenos, moderados e altos de heterogeneidade (BORENSTEIN et al., 2017).

### 5.2.3 Análise de subgrupos

A análise de subgrupo envolve a divisão dos dados em grupos com o objetivo de investigar resultados heterogêneos ou responder perguntas específicas sobre pacientes específicos, tipos de intervenções ou de estudos (HIGGINS et al., 2021; LIBERATI et al., 2009). Realizamos uma metanálise geral e uma análise de subgrupos para avaliar os estudos nos desfechos de tratamento e prevenção com o uso de AF.

### 5.2.4 Análise de sensibilidade

Realizamos a análise de sensibilidade, na qual refizemos as análises, excluindo os estudos um a um e verificando ocorrências de alterações nos resultados (HIGGINS et al., 2021).

### 5.2.5 Certeza de evidências

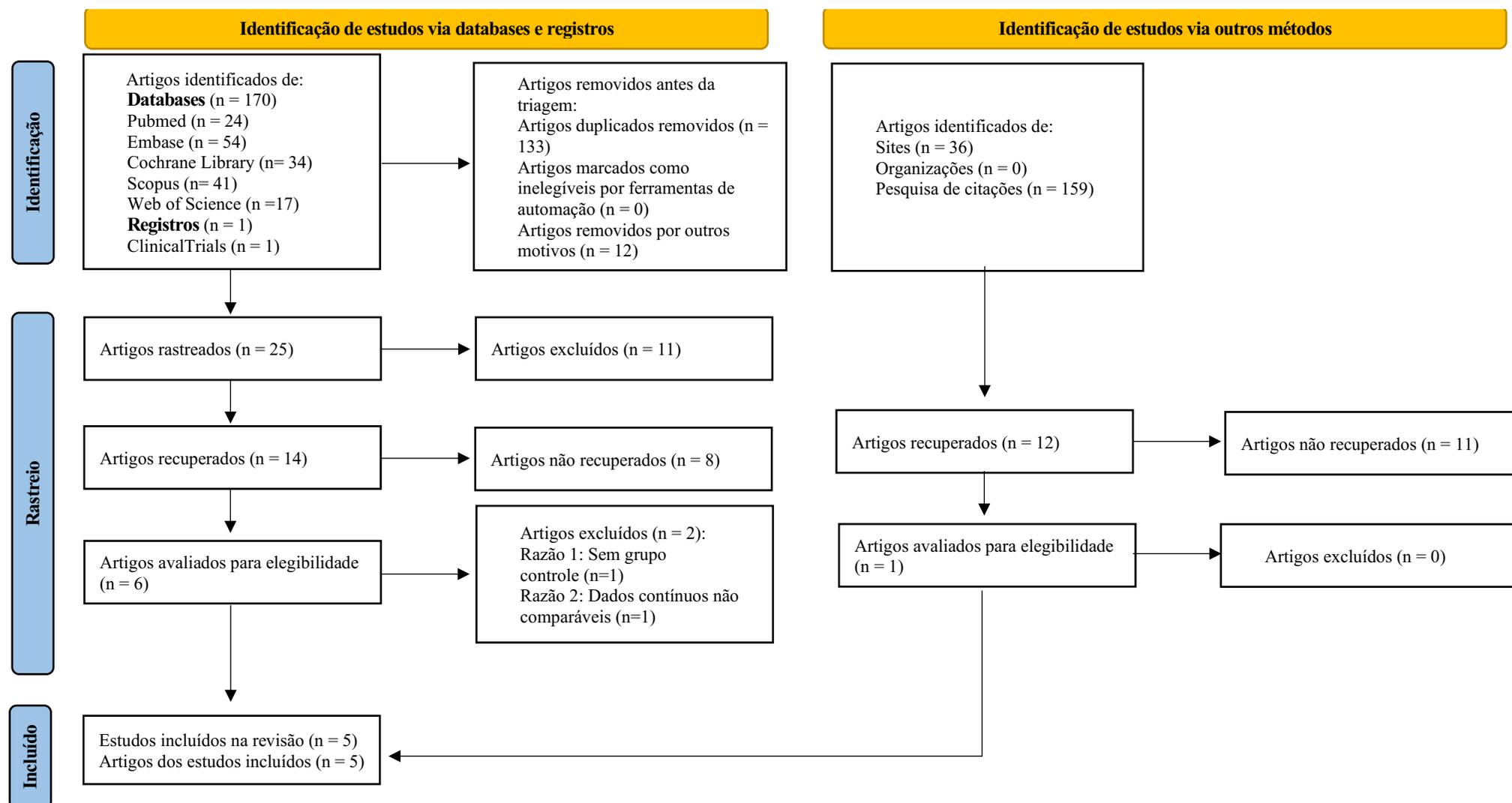
O sistema *Grades of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) classifica a certeza das evidências e a força das recomendações (SCHÜNEMANN et al., 2008). Neste sistema, a evidência pode ser classificada em quatro níveis de qualidade: alto, moderado, baixo, muito baixo; em que se considera o risco de viés dentro do estudo (qualidade metodológica), a objetividade das evidências, a heterogeneidade ou inconsistência, a precisão das estimativas de efeito e o risco de viés de publicação. No nosso estudo, dois autores (RCF e PGM) avaliaram de forma independente a qualidade das evidências de cada desfecho e as discordâncias foram discutidas e consensuadas com um outro autor (TMSM).

## **6 RESULTADOS**

### **6.1 Seleção dos estudos e características**

Inicialmente, identificamos 366 artigos e, após a exclusão de duplicatas, fizemos a retenção de 37 estudos. Na primeira etapa de triagem, consideramos que onze estudos não contemplavam o AF no AGIF, restando 26 artigos. Na segunda etapa, que consistiu na leitura do título e resumo dos 26 artigos foram excluídos 19, e selecionados sete trabalhos para a leitura completa. Na terceira etapa, que correspondeu à leitura do texto completo, excluimos dois estudos por não apresentarem grupo de controle ou dados comparáveis. Ao final, somente cinco artigos preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta revisão sistemática seguida de metanálise, conforme apresentado na Figura 1. As características dos estudos incluídos estão detalhadas na tabela 1. Nenhum outro estudo elegível foi identificado no período de conclusão deste estudo.

Figura 1 - Diagrama PRISMA 2020.



Fonte: Os autores.

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos

<b>Estudo</b>	<b>País</b>	<b>População</b>	<b>Faixa etária</b>	<b>N amostral</b>	<b>Posologia (mg/dia)</b>	<b>Medida</b>	<b>Follow-up<sup>1</sup> (meses)</b>
<b>Bowe 1971</b>	Reino Unido	Crianças em monoterapia com fenitoína ou terapia combinada (menos de 2 anos)	8-16	31	15	Profundidade de bolsas periodontais	6
<b>Drew 1987</b>	Estados Unidos	Adolescentes e adultos jovens em monoterapia com fenitoína (no mínimo 3 anos)	11-29	13	Sistêmico: 4 Tópico: 1	Índice de Harris e Ewalt	6
<b>Bäckman 1989</b>	Suécia	Crianças em monoterapia com fenitoína (mais de 1 ano)	6-18	31	5	Escore de 0-6	12
<b>Prasad 2004</b>	Índia	Crianças em monoterapia com fenitoína (até 2 meses)	8-13	51	5	Índice de Harris e Ewalt modificado	12
<b>Arya 2011</b>	Índia	Crianças em monoterapia com fenitoína (até 1 mês)	6-15	120	0.5	Índice de Angelopoulos e Goaz	12

**Fonte:** Os autores.

<sup>1</sup> Follow-up: tempo de seguimento.

## 6.2 Risco de viés

A avaliação do risco de viés dos cinco ensaios clínicos incluídos pode ser visualizada na Figura 2. Dentre os estudos incluídos, somente o de Arya et al. (2011) relatou o método de randomização utilizado. Os demais declararam que a randomização foi realizada, mas faltaram informações sobre o processo de alocação aleatória. O viés devido a desvios das intervenções pretendidas foi considerado preocupante somente no estudo de Prasad et al. (2004), no qual não houve transparência na análise dos dados. Já o viés devido à falta de dados de resultados foi avaliado como de baixo risco em todos os estudos incluídos. Os estudos de Bäckman et al. (1989) e de Arya et al. (2011) apresentaram algumas preocupações no domínio de medição do desfecho, pela falta de informação sobre o mascaramento dos avaliadores do desfecho, enquanto os outros dois estudos de Bowe et al. (1971) e de Prasad et al. (2004) mostraram alto risco de viés porque utilizaram métodos inadequados de medição ou faltaram informações sobre o processo de avaliação dos desfechos. A seleção dos resultados relatados foi apresentada como de baixo risco para todos os estudos incluídos, pois as pesquisas indicaram os dados de todas as análises previstas. No geral, o risco de viés foi avaliado como algumas preocupações nos estudos de Drew et al. (1987), de Bäckman et al. (1989) e de Arya et al. (2011); e alto risco de viés nos estudos de Bowe et al. (1971) e de Prasad et al. (2004) (Figura 2).

**Figura 2** - Risco de viés dos estudos incluídos.

	Processo de randomização	Desvios das intervenções pretendidas	Dados de resultados ausentes	Medição do desfecho	Seleção do resultado relatado	Geral
Arya 2011						
Bäckman 1989						
Bowe 1971						
Drew 1987						
Prasad 2004						

Baixo risco

Algumas preocupações

Alto risco

**Fonte:** Os autores.

### 6.3 Efeitos das intervenções

#### 6.3.1 Efeito global do AF no AGIF em pacientes com epilepsia

A estimativa do efeito global do AF para AGIF nos mostrou que o risco relativo da intervenção foi de 1.93 (IC 95%: 0.98; 3.79; Pvalor = 0.06) e ( $Tau^2 = 0.43$ ;  $Chi^2 = 17.43$ ,  $df = 5$  (Pvalor = 0.004);  $I^2 = 71\%$ ), conforme a Figura 3. No teste para diferenças da análise de subgrupos, o conjunto de dados mostrou um  $Chi^2 = 0.15$ ,  $df = 1$  (Pvalor = 0.70),  $I^2 = 0\%$ .

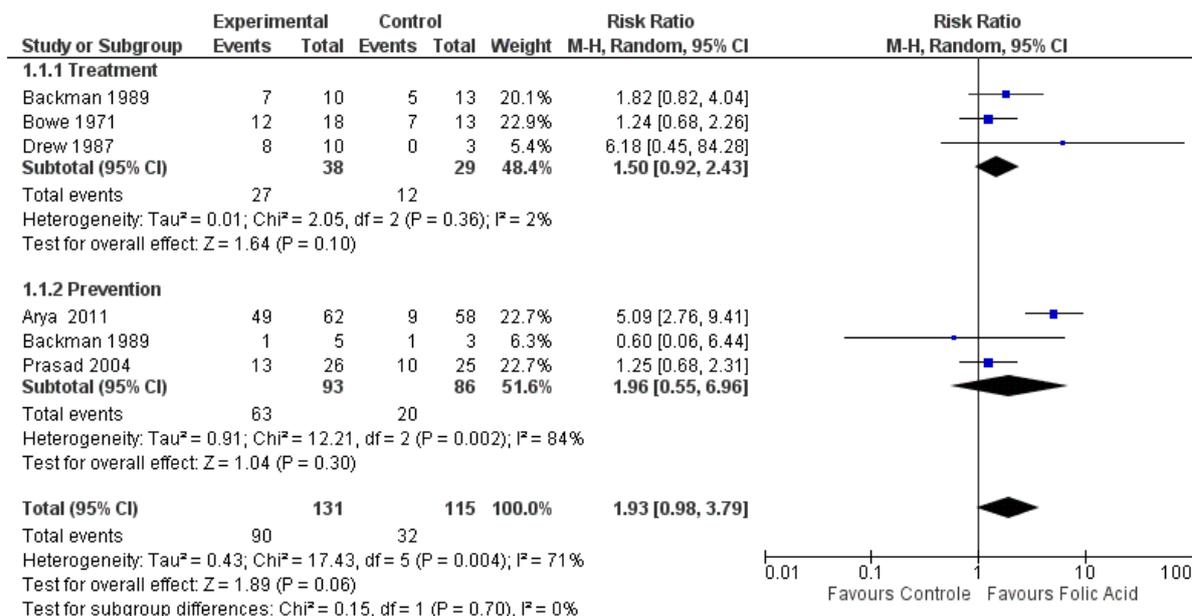
#### 6.3.2 Efeito do AF como tratamento do AGIF em pacientes com epilepsia

Na análise de subgrupos, a análise visual do *forest plot* demonstra a ausência de efeito do AF como forma de tratamento do AGIF em pacientes com epilepsia ao mostrar um RR de 1.50 (IC 95%: 0.92; 2.43) e Pvalor = 0.1. Observamos  $Tau^2 = 0.01$ ;  $Chi^2 = 2.05$ ,  $df = 2$  (Pvalor = 0.36);  $I^2 = 2\%$  (Figura 3).

#### 6.3.3 Efeito do AF como prevenção do AGIF em pacientes com epilepsia

O AF não apresentou efeito para a prevenção do AGIF em pacientes com epilepsia. Podemos identificar esse resultado na Figura 3, que nos mostra um RR de 1.96 com IC 95%: 0.55; 6.96 e um Pvalor de 0.3.  $Tau^2 = 0.91$ ;  $Chi^2 = 12.21$ ,  $df = 2$  (Pvalor = 0.002);  $I^2 = 84\%$ . De acordo com a análise de sensibilidade, identificamos o estudo de Arya et al. (2011) como o responsável pela alta heterogeneidade das estimativas do efeito do AF como prevenção.

**Figura 3** - Forest Plots dos estudos incluídos.



**Fonte:** Os autores.

### 6.3.4 Efeitos adversos

Na avaliação do AF como tratamento, não foi possível realizar a análise quantitativa pela falta de dados para esse desfecho. Os estudos de Bowe et al. (1971), de Drew et al. (1987) e de Bäckman et al. (1989) relataram que não houve diferença significativa no controle de crises convulsivas dos indivíduos, sem mostrar análise quantitativa desse efeito secundário.

Já em nossa análise do AF como prevenção, os estudos de Bäckman et al. (1989) e Arya et al. (2011) relataram que não se apresentaram diferenças significativas entre os grupos, enquanto que o estudo de Prasad et al. (2004) não avaliou esse desfecho.

### 6.3.5 Perdas de seguimento

O número de perdas de seguimento do tratamento foi variável entre os estudos incluídos. Bowe et al. (1971) relataram que doze crianças deixaram o estudo por diversas causas; Drew et al. (1987) tiveram a perda de seguimento de dois participantes do grupo controle; Bäckman et al. (1989) não tiveram retiradas; Prasad et al. (2004) relataram perda de nove participantes no seguimento; e Arya et al. (2011) mostraram perdas de seguimento de quatro participantes no grupo de intervenção e dois no grupo controle.

### 6.3.6 Certeza da evidência

Tabela 2 - Certeza da evidência GRADE

Desfecho	Participantes e estudos	Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais* (95%IC)		Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
			Risco com Placebo	Risco com AF		
AF - Tratamento	67 participantes e 3 RCTs	<b>RR 1.50</b> (0.92 a 2.43)	414/1000	<b>621/1000</b>	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	A evidência sugere que o AF resulta em pouca ou nenhuma diferença na diminuição do AGIF.
AF - Prevenção	79 participantes e 3 RCTs	<b>RR 1.96</b> (0.55 a 6.96)	233/1000	<b>456/1000</b>	⊕⊕○○ BAIXA <sup>a, b</sup>	O AF provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na prevenção do AGIF.

Fonte: Os autores.

#### Explicações

<sup>a</sup> Rebaixado em um nível por apresentar algumas preocupações e alto risco de viés nos estudos incluídos.

<sup>b</sup> Rebaixado em um nível por apresentar inconsistência nos resultados do desfecho, com alta heterogeneidade.

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

## 7 DISCUSSÃO

Em nossa revisão sistemática seguida de metanálise avaliamos o AF para tratamento e, também, como prevenção do AGIF. De acordo com nossos resultados, o uso do AF como forma de tratamento ou de prevenção não foi significativo na redução do AGIF.

Não há evidências dos efeitos positivos da associação das vitaminas ao tratamento de doenças bucais, incluindo o AGIF (CAGETTI et al., 2020). Associamos essa deficiência de evidências científicas em função da maioria dos estudos publicados apresentarem um curto tempo de seguimento. Outros aspectos a serem considerados são as dosagens de vitaminas que ainda não são padronizadas nos estudos, além de outros tratamentos que influenciam na saúde bucal, como a escovação e o controle de placa, podendo ter ocultado o efeito real das vitaminas. Entretanto, em uma metanálise recente, os autores citam a administração de AF como alternativa para o tratamento e prevenção do AGIF (CAGETTI et al., 2020). Por outro lado, os resultados do nosso estudo evidenciaram que AF não possui efeito como forma de tratamento do AGIF em pacientes com epilepsia.

Vale ressaltar que, nos estudos inseridos em nossa metanálise, os pacientes dos grupos de controle também receberam as condutas de prevenção já consagradas na literatura, como programas de incentivo à higiene bucal, profilaxias e raspagens profissionais (ZOHEIR; HUGHES, 2019) e, isso pode ter contribuído para uma melhora do AGIF nos pacientes, independente do grupo de intervenção em que estavam. As abordagens não cirúrgicas podem reduzir as lesões clínicas em até 40%, principalmente por meio da eliminação de bactérias (TRACKMAN; KANTARCI, 2015).

A utilização do AF como prevenção do AGIF, defendida nos estudos de Bäckman et al. (1989), Prasad et al. (2004) e Arya et al. (2011) também não foi confirmada em nossa metanálise. Identificamos na análise de sensibilidade que o estudo de Arya et al. (2011) foi o responsável pela alta heterogeneidade dos efeitos observados. Apesar de influenciar nos resultados de heterogeneidade, as características individuais deste achado são importantes para proporcionar futuros ensaios clínicos randomizados.

Com as evidências disponíveis atualmente, a suplementação de AF não pode ser considerada como uma estratégia para o tratamento e nem para prevenção do AGIF. Essa descoberta pode ser considerada negativa, já que grande parte das pessoas que apresentam

desfechos do AGIF é submetida a cirurgias periodontais extensas, com um alto índice de recidivas. Assim, as opções para tratamento e prevenção do AGIF permanecem insatisfatórias, porém, um programa de controle de placa que consiste em orientação de higiene bucal e escovação supervisionada deve ser realizado e, em alguns casos, a eliminação cirúrgica do tecido gengival continua sendo inevitável (CORRÊA et al., 2011). Nesse sentido, consideramos os resultados do nosso estudo importantes por evidenciarem uma lacuna, relacionada às opções terapêuticas não cirúrgicas, que poderá ser preenchida com estudos metodologicamente bem conduzidos, a fim de destacar resultados válidos e confiáveis.

Em relação à dosagem de AF consumida diariamente, a recomendação internacional mais recente mostra que a dose ideal é entre 200 e 400 µg/dia, com o limite superior de 1000µg/dia (KENNEDY, 2016). Nesse sentido, é interessante esclarecer que, em nossas análises, o único estudo que se aproximou desta recomendação de posologia foi o de Arya et al. (2011) o qual relatou a dosagem de 0,5mg por dia (500µg/dia). Portanto, também identificamos que a dose é um aspecto a ser considerado e monitorado em estudos primários para fornecer respostas esclarecedoras sobre o efeito da vitamina na saúde bucal.

Uma limitação do nosso estudo se relacionou à dificuldade de comparar qualitativamente os resultados dos estudos, uma vez que não há, na literatura, uma escala padrão para classificar e mensurar o aumento gengival. Para realizar a comparação entre as escalas utilizadas nos estudos incluídos na metanálise, seguimos as recomendações da Cochrane de dicotomização de dados (HIGGINS et al., 2021). Assim, essa ausência não comprometeu os nossos resultados, visto que nenhum estudo foi excluído por causa de seu método de mensuração. Outra limitação foi relacionada a qualidade metodológica dos estudos primários, identificamos riscos de viés em pelo menos um domínio de todos os ensaios incluídos. Logo, relatamos essa limitação na ferramenta GRADE (tabela 2) ao rebaixar o nível de classificação da evidência

## **8 CONCLUSÃO**

A partir das evidências disponíveis, concluímos que a terapia com ácido fólico não produz efeito no tratamento ou na prevenção do AGIF.

## REFERÊNCIAS

AGRAWAL, A. A. Gingival enlargements: Differential diagnosis and review of literature. **World Journal of Clinical Cases**, Pleasanton, v. 3, n. 9, p. 779, 2015. DOI: <<https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i9.779>>.

ALKAN, D. *et al.* Folate-receptor 1 level in periodontal disease: a pilot study. **BMC Oral Health**, United Kingdom, v. 19, n. 1, p. 218, 2019. DOI: <<https://doi.org/10.1186/s12903-019-0909-z>>.

ARYA, R. *et al.* Folic acid supplementation prevents phenytoin-induced gingival overgrowth in children. **Neurology**, Minneapolis, v. 76, n. 15, p. 1338–1343, 2011. DOI: <<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182152844>>.

ARYA, R.; GULATI, S. Phenytoin-induced gingival overgrowth. **Acta Neurologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 125, n. 3, p. 149–155, 2012. DOI: <<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01535.x>>.

ASSAGGAF, M. A. *et al.* Prevention of phenytoin-induced gingival overgrowth by lovastatin in mice. **The American Journal of Pathology**, Philadelphia, v. 185, n. 6, p. 1588–1599, 2015. DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.02.004>>.

BÄCKMAN, N. *et al.* Folate treatment of diphenylhydantoin-induced gingival hyperplasia. **European Journal of Oral Sciences**, Copenhagen, v. 97, n. 3, p. 222–232, 1989. DOI: <<https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1989.tb01606.x>>.

BAE, S. *et al.* Provision of folic acid for reducing arsenic toxicity in arsenic-exposed children and adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s.], v. 2017, n. 5, 2017. DOI: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012649>>.

BAUGH, C.; KRUMDIECK, C. Effects of phenytoin on folic-acid conjugases in man. **The Lancet**, London, v. 294, n. 7619, p. 519–521, 1969. DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(69\)90218-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(69)90218-9)>.

BEAUMONT, J. *et al.* Gingival overgrowth: Part 1: Aetiology and clinical diagnosis. **British Dental Journal**, London, v. 222, n. 2, p. 85–91, 2017. DOI: <<https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.71>>.

BETTING, L. E. *et al.* Tratamento de epilepsia: consenso dos especialistas brasileiros. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 61, n. 4, p. 1045–1070, 2003. DOI: <<https://doi.org/10.1590/S0004-282X2003000600032>>.

BHARTI, V.; BANSAL, C. Drug-induced gingival overgrowth: The nemesis of gingiva unravelled. **Journal of Indian Society of Periodontology**, India, v. 17, n. 2, p. 182, 2013. DOI: <<https://doi.org/10.4103/0972-124X.113066>>.

BORENSTEIN, M. *et al.* Basics of meta-analysis:  $I^2$  is not an absolute measure of heterogeneity. **Research Synthesis Methods**, [s.], v. 8, n. 1, p. 5–18, 2017. DOI: <<https://doi.org/10.1002/jrsm.1230>>.

BOTELHO, J. *et al.* Vitamin D deficiency and oral health: A comprehensive review. **Nutrients**, [s.;l.], v. 12, n. 5, 2020. DOI: <<https://doi.org/10.3390/nu12051471>>.

BOWE, J. C.; CORNISH, E. J.; DAWSON, M. Evaluation of folic acid supplements in children taking phenytoin. **Developmental Medicine & Child Neurology**, Oxford, v. 13, n. 3, p. 343–354, 1971. DOI: <<https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1971.tb03272.x>>.

BRASIL. **Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014**. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014.

Disponível em:

<[http://bvmsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199\\_30\\_01\\_2014.html](http://bvmsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html)>.

Acesso em: 13 mar. 2021.

BRASIL. **Portaria nº 1319, de 25 de novembro de 2013**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Retificada em 27 de novembro de 2015. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em:

<[https://bvmsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1319\\_25\\_11\\_2013.html](https://bvmsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1319_25_11_2013.html)>.

Acesso em: 14 mar. 2021.

BROWN, R.; ARANY, P. Mechanism of drug-induced gingival overgrowth revisited: a unifying hypothesis. **Oral Diseases**, Hampshire, v. 21, n. 1, p. 51–61, 2015. DOI: <<https://doi.org/10.1111/odi.12264>>.

BRUNET, L. *et al.* Prevalence and risk of gingival enlargement in patients treated with anticonvulsant drugs. **European Journal of Clinical Investigation**, Oxford, v. 31, n. 9, p. 781–788, 2001. DOI: <<https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2001.00869.x>>.

CAGETTI, M. G. *et al.* The role of vitamins in oral health: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Chhattisgarh, v. 17, n. 3, p. 938, 2020. DOI:

<<https://doi.org/10.3390/ijerph17030938>>.

CANDOTTO, V. *et al.* Phenytoin and gingival mucosa: A molecular investigation. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, Chieti, v. 33, n. 205873841982825, 2019. DOI: <<https://doi.org/10.1177/2058738419828259>>.

CHAMBERLAIN, J. M. *et al.* Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. **The Lancet**, London, p. 1217–1224, 2020. DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30611-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30611-5)>.

CHANG, W. C. *et al.* An update on CYP2C9 polymorphisms and phenytoin metabolism: implications for adverse effects. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, [s.; l.], v. 16, n. 8, p. 723–734, 2020. DOI:

<<https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1780209>>.

CHEN, J. T.; WANG, C.; CHEN, M. Curcumin inhibits TGF- $\beta$ 1-induced connective tissue growth factor expression through the interruption of Smad2 signaling in human gingival fibroblasts. **Journal of the Formosan Medical Association**, Taipei, v. 117, n. 12, p. 1115–1123, 2018. DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jfma.2017.12.014>>.

CORNACCHIO, A. L. P.; BURNEO, J. G.; ARAGON, C. E. The effects of antiepileptic drugs on oral health. **Journal of Canadian Dental Association**, Toronto, v. 77, n. b140, p. 1–7, 2011.

CORRÊA, J. D. *et al.* Phenytoin-induced gingival overgrowth: A review of the molecular, immune, and inflammatory features. **International Scholarly Research Network Dentistry**, London, v. 2011, p. 1–8, 2011. DOI: <<https://doi.org/10.5402/2011/497850>>.

COSTA, A. L. F. *et al.* The association between periodontal disease and seizure severity in refractory epilepsy patients. **Seizure European Journal of Epilepsy**, [s.; l.], v. 23, n. 3, p. 227–230, 2014. DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.12.008>>.

DAVIS, R. E.; NICOL, D. J. Folic acid: Minireview. **International Journal of Biochemistry**, Oxford, v. 20, n. 2, p. 133–139, 1988. DOI: <[https://doi.org/10.1016/0020-711X\(88\)90476-4](https://doi.org/10.1016/0020-711X(88)90476-4)>.

DEVINSKY, O. *et al.* Epilepsy. **Nature Reviews Disease Primers**, London, v. 4, n. 1, p. 18024, 2018. DOI: <<https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.24>>.

DRAGONAS, P. *et al.* Association of vitamin D with periodontal disease: A narrative review. **Oral Health and Preventive Dentistry**, Germany, v. 18, n. 2, p. 103–114, 2020. DOI: <<https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a44323>>.

DREW, H. J. *et al.* Effect of folate on phenytoin hyperplasia. **Journal of Clinical Periodontology**, Copenhagen, v. 14, n. 6, p. 350–356, 1987. DOI: <<https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1987.tb00983.x>>.

EFTEKHARIAN, S. *et al.* Curcumin effect on the prevention of gingival overgrowth following phenytoin consumption in rats: A clinicohistological and immunohistochemical study. **The Journal of Contemporary Dental Practice**, New Delhi, v. 20, n. 10, p. 1146–1150, 2019. DOI: <<https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-2653>>.

FERNER, R. E. Adverse effects of phenytoin and fosphenytoin. **Adverse Drug Reaction Bulletin**, United States of America, v. 306, n. 1, p. 1183–1186, 2017. DOI: <<https://doi.org/10.1097/FAD.000000000000027>>.

FISHER, R. S. *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. **Epilepsia**, New York, v. 58, n. 4, p. 522–530, 2017. DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/epi.13670>>.

FOX, J. T.; STOVER, P. J. Chapter 1: Folate-mediated one-carbon metabolism. **Vitamins and Hormones**, New York, v. 79, p. 1–44, 2008. DOI:

<[https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(08\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(08)00401-9)>.

GALLO, C. *et al.* Gingival overgrowth induced by anticonvulsant drugs: A cross-sectional study on epileptic patients. **Journal of Periodontal Research**, Copenhagen, v. 56, n. 2, p. 363–369, 2021. DOI: <<https://doi.org/10.1111/jre.12828>>.

GLAUSER, T. *et al.* Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the guideline committee of the American Epilepsy Society. **Epilepsy Currents**, Malden, v. 16, n. 1, p. 48–61, 2016. DOI: <<https://doi.org/10.5698/1535-7597-16.1.48>>.

GURGEL, B. C. DE V. *et al.* Phenytoin-induced gingival overgrowth management with periodontal treatment. **Brazilian Dental Journal**, Ribeirão Preto, v. 26, n. 1, p. 39–43, 2015. DOI: <<https://doi.org/10.1590/0103-6440201300029>>.

HARRIS, T. H.; EWALT, J.R. Complication following use of sodium diphenylhydantoinate (dilantin) therapy. **Journal Oklahoma State Medical Association**, Oklahoma, v. 35, 1942.

HIGGINS, J. P. T. *et al.* Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. **Cochrane Training**, [s.:l.], v. 6.2, 2021. Disponível em: <<https://training.cochrane.org/handbook/current>>. Acesso em: 6 jun. 2021.

JOSHI, N. *et al.* Comparative evaluation of oral hygiene status and gingival enlargement among epileptic and healthy children as related to various antiepileptic drugs. **Journal of Indian Society of Periodontology**, Índia, v. 21, n. 2, p. 125–129, 2017. DOI: <[https://doi.org/10.4103/jisp.jisp\\_48\\_17](https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_48_17)>.

KANG, Y. *et al.* Phenytoin sodium-ameliorated gingival fibroblast aging is associated with autophagy. **Journal of Periodontal Research**, Copenhagen, v. 55, n. 5, p. 642–650, 2020. DOI: <<https://doi.org/10.1111/jre.12750>>.

KANTARCI, A. *et al.* Apoptosis in gingival overgrowth tissues. **Journal of Dental Research**, Thousand, v. 86, n. 9, p. 888–892, 2007. DOI: <<https://doi.org/10.1177/154405910708600916>>.

KANTOR, M. L.; HASSELL, T. M. Increased accumulation of sulfated glycosaminoglycans in cultures of human fibroblasts from phenytoin-induced gingival overgrowth. **Journal of Dental Research**, Thousand, v. 62, n. 3, p. 383–387, 1983. DOI: <<https://doi.org/10.1177/00220345830620031601>>.

KAOMONGKOLGIT, R. *et al.* Severe Antiepileptic Drugs Induced Gingival Overgrowth in a Physically Disabled Patient. **West Indian Medical Journal**, Mona Kingston, v. 65, n. 1, p. 212–215, 2015. DOI: <<https://doi.org/10.7727/wimj.2014.359>>.

KARIMZADEH, I. *et al.* Phenytoin-induced gingival overgrowth : A review. **Social Pharmacy Journal**, Shiraz, v. 1, n. 1, p. 1–8, 2016. DOI: <<https://doi.org/10.5812/spj.827>>.

KECELI, H. G. *et al.* The effect of the systemic folic acid intake as an adjunct to scaling

and root planing on clinical parameters and homocysteine and C-reactive protein levels in gingival crevicular fluid of periodontitis patients: A randomized placebo-controlled clinical trial. **Journal of Clinical Periodontology**, Copenhagen, v. 00, p. 1–12, 2020. DOI: <<https://doi.org/10.1111/jcpe.13276>>.

KENNEDY, D. O. B vitamins and the brain: Mechanisms, dose and efficacy — A review. **Nutrients**, [s.;l.], v. 8, n. 2, 2016. DOI: <<https://doi.org/10.3390/nu8020068>>.

KHAN, S.; RAHMAN, S. Z. A novel formulation of folic acid gel in the treatment of desquamative gingivitis. **Bangladesh Journal of Medical Science**, Bangladesh, v. 19, n. 2, p. 187–188, 2020. DOI: <<https://doi.org/10.3329/bjms.v19i2.44993>>.

KOK, D. E. G. *et al.* The effects of long-term daily folic acid and vitamin B12 supplementation on genome-wide DNA methylation in elderly subjects. **Clinical Epigenetics**, [s.; l.], v. 7, n. 1, p. 121, 2015. DOI: <<https://doi.org/10.1186/s13148-015-0154-5>>.

LANGAN, D. *et al.* A comparison of heterogeneity variance estimators in simulated random-effects meta-analyses. **Research Synthesis Methods**, [s.;l.], v. 10, n. 1, p. 83–98, 2019. DOI: <<https://doi.org/10.1002/jrsm.1316>>.

LAURITANO, D. *et al.* Drug-induced gingival hyperplasia: An in vitro study using amlodipine and human gingival fibroblasts. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, Chieti, v. 33, p. 1–7, 2019. DOI: <<https://doi.org/10.1177/2058738419827746>>.

LEE, M. R. *et al.* Relationship between vitamin d deficiency and periodontitis in Korean adults aged  $\geq 60$  years: Analysis of data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2013–2014). **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Chhattisgarh, v. 18, n. 8, 2021. DOI: <<https://doi.org/10.3390/ijerph18084181>>.

LEWIS, D. P. *et al.* Phenytoin-folic acid interaction. **The Annals of Pharmacotherapy**, Cincinnati, v. 29, p. 726–735, 1995. DOI: <<https://doi.org/10.1177/106002809502907-816>>.

LIBERATI, A. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **British Medical Journal**, London, v. 339, 2009. DOI: <<https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>>.

LIEW, S. C. Folic acid and diseases - supplement it or not? **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 62, n. 1, p. 90–100, 2016. DOI: <<https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.01.90>>.

LÓPEZ-GONZÁLEZ, M. J. *et al.* TRPA1 channels mediate human gingival fibroblast response to phenytoin. **Journal of Dental Research**, Thousand, v. 96, n. 7, p. 832–839, 2017. DOI: <<https://doi.org/10.1177/0022034517695518>>.

LUO, P. P. *et al.* Periodontal disease severity is associated with micronutrient intake.

**Australian Dental Journal**, North Sydney, v. 63, n. 2, p. 193–201, 2018. DOI: <<https://doi.org/10.1111/adj.12606>>.

LYTTLE, M. D. *et al.* Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. **The Lancet**, London, v. 393, n. 10186, p. 2125–2134, 2019. DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30724-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30724-X)>.

MAVROGIANNIS, M. *et al.* The efficacy of three different surgical techniques in the management of drug-induced gingival overgrowth. **Journal of Clinical Periodontology**, Copenhagen, v. 33, n. 9, p. 677–682, 2006. DOI: <<https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.00968.x>>.

MENDELEY LTDA. **Mendeley Desktop**. NetherlandsElsevier, 2021. Disponível em: <https://www.mendeley.com>. Acesso em: 05 mar. 2021.

MORGAN, H. I. *et al.* Assessment of oral health status of children with epilepsy: A retrospective cohort study. **International Journal of Paediatric Dentistry**, Oxford, v. 29, n. 1, p. 79–85, 2019. DOI: <<https://doi.org/10.1111/ipd.12432>>.

MURAKAMI, S. *et al.* Dental plaque-induced gingival conditions. **Journal of Clinical Periodontology**, Copenhagen, v. 45, n. Suppl 20, p. S17–S27, 2018. DOI: <<https://doi.org/10.1111/jcpe.12937>>.

NAYYAR, A. *et al.* A study on gingival enlargement and folic acid levels in phenytoin-treated epileptic patients: Testing hypotheses. **Surgical Neurology International**, Cathedral City, v. 4, n. 1, p. 133, 2013. DOI: <<https://doi.org/10.4103/2152-7806.119232>>.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **British Medical Journal**, London, v. 372, n. 71, p. 1–9, 2021. DOI: <<https://doi.org/10.1136/bmj.n71>>.

PATSALOS, P. N.; SPENCER, E. P.; BERRY, D. J. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy. **Therapeutic Drug Monitoring**, New York, v. 40, n. 5, p. 526–548, 2018. DOI: <<https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000546>>.

PRASAD, V. N. *et al.* Folic acid and phenytoin induced gingival overgrowth--is there a preventive effect. **Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry**, Índia, v. 22, n. 2, p. 82–91, 2004.

RAMÍREZ-RÁMIZ, A. *et al.* On the cellular and molecular mechanisms of drug-induced gingival overgrowth. **The Open Dentistry Journal**, Soest, v. 11, n. 1, p. 420–435, 2017. DOI: <<https://doi.org/10.2174/1874210601711010420>>.

SABARUDIN, M. A.; TAIB, H. Drug-influenced gingival enlargement: Overview of the Clinical Features and Assessment Methods. **The Journal of Dentists**, [s.], v. 7, n. 1, p. 1–7, 2019. DOI: <<https://doi.org/10.12974/2311-8695.2019.07.1>>.

SAMUDRALA, P.; CHAVA, V. K.; CHANDANA, T. S. Drug-induced gingival

overgrowth: A critical insight into case reports from over two decades. **Journal of Indian Society of Periodontology**, Índia, v. 20, n. 5, p. 496–502, 2016. DOI: <[https://doi.org/10.4103/jisp.jisp\\_265\\_15](https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_265_15)>.

SCHÜNEMANN, H. J. *et al.* Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. **British Medical Journal**, London, v. 336, n. 7653, p. 1106–1110, 2008. DOI: <<https://doi.org/10.1136/bmj.39500.677199.AE>>.

SUBRAMANI, T.; RATHNAVELU, V.; ALITHEEN, N. B. The possible potential therapeutic targets for drug induced gingival overgrowth. **Mediators of inflammation**, Sylvania, v. 2013, p. 639468, 2013. DOI: <<https://doi.org/10.1155/2013/639468>>.

TABLANTE, E. C. *et al.* Fortification of wheat and maize flour with folic acid for population health outcomes. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s.:/l.], n. 7, p. 1–92, 2019. DOI: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012150.pub2>>.

TESHOME, A.; GIRMA, B.; ANILEY, Z. The efficacy of azithromycin on cyclosporine-induced gingival enlargement: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research**, [s.:/l.], v. 10, n. 2, p. 214–219, 2020. DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2019.12.005>>.

THE NORDIC COCHRANE CENTRE. **Review Manager 5.4 (RevMan)** Copenhagen The Nordic Cochrane Centre: The Cochrane Collaboration, 2020. Disponível em: <<https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>>. Acesso em: 20 mar. 2021.

TRACKMAN, P. C.; KANTARCI, A. Molecular and clinical aspects of drug-induced gingival overgrowth. **Journal of Dental Research**, Thousand, v. 94, n. 4, p. 540–546, 2015. DOI: <<https://doi.org/10.1177/0022034515571265>>.

VOGEL, R. I. Gingival hyperplasia and folic acid deficiency from anticonvulsive drug therapy A theoretical relationship. **Journal of Theoretical Biology**, London, v. 67, n. 2, p. 269–278, 1977. DOI: <[https://doi.org/10.1016/0022-5193\(77\)90199-0](https://doi.org/10.1016/0022-5193(77)90199-0)>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Epilepsy**. Geneva: World Health Organization, 2019. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>>. Acesso em: 4 set. 2019.

XU, Y. *et al.* Effects of phenytoin on serum levels of homocysteine, vitamin B12, folate in patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis (PRISMA-compliant article). **Journal of Medicine**, Seoul, v. 98, n. 12, p. e14844, 2019. DOI: <<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014844>>.

ZOHEIR, N.; HUGHES, F. J. The management of drug-influenced gingival enlargement. **Primary Dental Journal**, London, v. 8, n. 4, p. 34–39, 2019. DOI: <<https://doi.org/10.1308/205016820828463816>>.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A – Estratégias de busca

#### Pubmed

#1 phenytoin[MeSH Terms]

#2 (phenytoin[Title/Abstract]) OR (5,5-Diphenylhydantoin[Title/Abstract]) OR (fenitoin[Title/Abstract]) OR (5,5-diphenylimidazolidine-2,4-dione[Title/Abstract]) OR (diphenylhydantoin[Title/Abstract]) OR (difenin[Title/Abstract]) OR (dihydan[Title/Abstract]) OR (phenytoin sodium[Title/Abstract]) OR (sodium diphenylhydantoinate[Title/Abstract]) OR (epamin[Title/Abstract]) OR (epanutin[Title/Abstract]) OR (hydantol[Title/Abstract]) OR (antisacer[Title/Abstract]) OR (dilantin[Title/Abstract])

#3 #1 OR #2

#4 folic acid[MeSH Terms]

#5 (folic acid[Title/Abstract]) OR (vitamin M[Title/Abstract]) OR (vitamin B9[Title/Abstract]) OR (b9, vitamin[Title/Abstract]) OR (pteroylglutamic acid[Title/Abstract]) OR (Folic Acid, Monopotassium Salt[Title/Abstract]) OR (Folic Acid, Monosodium Salt[Title/Abstract]) OR (Folic Acid, Potassium Salt[Title/Abstract]) OR (Folic Acid, (DL)-Isomer[Title/Abstract]) OR (folvite[Title/Abstract]) OR (folacin[Title/Abstract]) OR (folate[Title/Abstract]) OR (Folic Acid, (D)-Isomer[Title/Abstract]) OR (Folic Acid, Calcium[Title/Abstract]) OR (Folic Acid, Sodium Salt[Title/Abstract])

#6 #4 OR #5

#7 gingival overgrowth[MeSH Terms]

#8 (gingival overgrowth[Title/Abstract]) OR (gingival overgrowths[Title/Abstract]) OR (Overgrowth, Gingival[Title/Abstract]) OR (Overgrowths, Gingival[Title/Abstract]) OR (gingival hyperplasia[MeSH Terms]) OR (Gingival Hyperplasia[Title/Abstract]) OR (Gingival Hyperplasias[Title/Abstract]) OR (Hyperplasia, Gingival[Title/Abstract]) OR (Hyperplasias, Gingival[Title/Abstract])

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9

## Embase

- #1. 'phenytoin'/exp OR phenytoin:ab,ti
- #2. 'folic acid'/exp OR 'folic acid':ab,ti
- #3. 'gingiva overgrowth'/exp OR 'gingiva overgrowth':ab,ti
- #4. #1 AND #2 AND #3

## Cochrane Library

- #1. "phenytoin" MESH descriptor
- #2. "diphenylhydantoin" OR "difenin" OR "dihydantoin" OR "dilantin" in Title Abstract Keyword
- #3. "phenytoin sodium" OR "sodium diphenylhydantoinate" in Title Abstract Keyword
- #4. "epamin" OR "epanutin" OR "hydantol" OR "antisacer" in Title Abstract Keyword
- #5. #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6. "folic acid" MESH descriptor
- #7. "folate" OR "folacin" OR "folvite" in Title Abstract Keyword
- #8. "vitamin M" OR "vitamin b 9" OR "pteroylglutamic acid" in Title Abstract Keyword
- #9. #6 OR #7 OR #8
- #10. "gingival overgrowth" MESH descriptor
- #11. "gingival hyperplasia" MESH descriptor
- #12. "gingival enlargement" in Title Abstract Keyword
- #13. #10 OR #11 OR #12
- #14. #5 AND #9 AND #3

## Scopus

( TITLE-ABS-KEY ( phenytoin ) OR TITLE-ABS-KEY ( diphenylhydantoin ) AND TITLE-ABS-KEY ( folic AND acid ) OR TITLE-ABS-KEY ( folate ) AND TITLE-ABS-KEY ( gingival AND hyperplasia ) OR TITLE-ABS-KEY ( gingival AND overgrowth ) OR TITLE-ABS-KEY ( gingival AND enlargement ) )

**Web of Science**

TÓPICO: ("phenytoin\*" OR "diphenylhydantoin\*" OR "difenin\*" OR "dihydan\*" OR "Dilantin\*" OR "epamin\*" OR "epanutin\*" OR "hydantol\*" OR "antisacer\*") AND

TÓPICO: ("folic acid\*" OR "folate\*" OR "folacin\*" OR "folvite\*" OR "vitamin M\*" OR "vitamin b9\*" OR "pteroylglutamic acid\*") AND

TÓPICO: ("gingival overgrowth\*" OR "gingival hyperplasia\*" OR "gingival enlargement\*")

