



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE OS FÁRMACOS MAIS UTILIZADOS PELO PACIENTE GERIÁTRICO E A PRESCRIÇÃO EM MEDICINA DENTÁRIA

Trabalho submetido por
Ana Isabel Santana de Macedo Carrilho
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Fevereiro de 2015



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE OS FÁRMACOS MAIS UTILIZADOS PELO PACIENTE GERIÁTRICO E A PRESCRIÇÃO EM MEDICINA DENTÁRIA

Trabalho submetido por
Ana Isabel Santana de Macedo Carrilho
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor José Martins dos Santos

Fevereiro de 2015

AGRADECIMENTOS

Quero começar por agradecer ao meu orientador, o Professor Doutor Martins dos Santos, por todo o apoio que me deu, por ter sempre uma palavra amiga e por me ter incentivado a fazer mais e melhor no decorrer desta jornada.

Quero agradecer também à minha família, especialmente à minha Mãe, Avô e Avó, por me terem transmitido os valores que me permitiram nunca desistir, apesar das adversidades que fui encontrando ao longo do tempo.

Ao meu marido, Augusto, porque sem ele isto não era possível, por todos os sacrifícios que fez para eu poder ir para a frente com este sonho. Por ser um exemplo a seguir como Homem, Pai e como médico dentista.

À minha filha, Maria Leonor, por ser nos últimos dois anos a minha maior força motivadora, apesar de ainda ser muito pequena para perceber, espero que um dia saiba que todo este esforço foi também por ela e para ela.

À minha colega, amiga e braço direito, Rita, por toda a amizade desde o primeiro dia, por toda a ajuda, por toda a força que me deu, pelo apoio incondicional no decorrer da minha gravidez, e por se ter sujeitado às minhas condicionantes nos últimos dois anos sempre com um sorriso e sem pedir nada em troca.

RESUMO

A população mundial está a envelhecer rapidamente. Tendo presente esta acentuada mudança demográfica, torna-se de grande importância aprofundar os conhecimentos no que diz respeito ao paciente geriátrico, às suas alterações fisiológicas e quais as implicações na altura de prescrever. As alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas associadas ao envelhecimento. Patologias múltiplas e polimedicação tornam o paciente geriátrico mais suscetível a interações medicamentosas. Este trabalho tem como objetivo avaliar as possíveis interações entre os fármacos mais utilizados pelo paciente geriátrico e a prescrição em Medicina Dentária. Os fármacos estudados foram os anticoagulantes orais, anti-hipertensores, antidepressivos, anti-diabéticos orais e os antipsicóticos e a sua relação com os fármacos mais frequentemente prescritos em Medicina Dentária, os anti-inflamatórios não esteróides, os antibióticos e os analgésicos de ação central.

Palavras chave: *interações medicamentosas; geriatria; medicina dentária*

ABSTRACT

The world population is aging rapidly. Being aware of this accentuated demographic change, it is important to improve the knowledge, both on the geriatric patient and their physiological alterations, as well as the possible interactions when prescribing any drug. Age related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics, several morbidities and polypharmacy, makes the geriatric patient more prone to drug interactions. The purpose of this study is to determine the ability of the drugs used by the geriatric patient to interact with the most prescribed drugs in dentistry. The analysed drugs were oral anticoagulants, anti-hypertensive agents, antidepressants, oral antidiabetics, antipsychotics and their relation with the drugs that are oftenly prescribed in dentistry, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics and central action analgesics.

Keywords: *Drug interactions; geriatry; dentistry*

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO	13
II. DESENVOLVIMENTO	15
1. Caracterização do envelhecimento e do paciente geriátrico	15
1.1 O Envelhecimento	15
1.2 O paciente geriátrico.....	16
1.2.1 Polimedicação.....	17
1.3 Patologias múltiplas	18
1.4 Alterações associadas ao envelhecimento	19
1.4.1 Função renal	20
1.4.2 Função hepática	20
1.5 Alterações farmacocinéticas associadas ao envelhecimento - Alterações na Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção (ADME)	21
1.5.1 Absorção	21
1.5.2 Distribuição	22
1.5.3 Metabolismo/Biotransformação	23
1.5.4 Excreção	24
1.6 Alterações farmacodinâmicas associadas ao processo de envelhecimento	27
2. Reações adversas a medicamentos (RAM)	28
3. Interações medicamentosas	29
3.1. Interações fármaco-fármaco	29
3.2. Interações fármaco-doença	32
4. O paciente geriátrico e a Medicina Dentária	33
4.1. Doenças orais mais comuns no paciente geriátrico.....	34
4.1.1. Cárie dentária.....	34
4.1.2. Doença Periodontal.....	35
4.1.3. Perda dentária	36
5. Prescrição em Medicina Dentária.....	37
5.1. Anti-inflamatórios não esteróides.....	37
5.1.1. Mecanismo de ação	38
5.1.2. Efeitos adversos	39

5.2. Antibióticos	41
5.2.1. Princípios gerais de antibioterapia	43
5.2.2. Efeitos adversos	43
5.3. Analgésicos de ação central	44
5.3.1. Efeitos adversos	45
6. Interações medicamentosas mais frequentes	46
6.1. Interações medicamentosas com antibióticos:	46
6.1.1. Interações Antibióticos/Anticoagulantes orais	47
6.1.2. Interações Antibióticos/Anti-hipertensores	50
6.1.3. Interações Antibióticos/Anti-diabéticos orais (ADO)	50
6.1.4. Interações Antibióticos/Antidepressivos	52
6.1.5. Interações Antibióticos/Antipsicóticos	52
6.2. Interações medicamentosas com AINE	54
6.2.1. Interações AINE/Anticoagulantes orais	55
6.2.2. Interações AINE/Anti-hipertensores	56
6.2.3. Interações AINE/Anti-diabéticos orais	57
6.2.4. Interações AINE/Antidepressivos	58
6.2.5. Interações AINE/Antipsicóticos	60
6.3. Interações medicamentosas com analgésicos de ação central	60
6.3.1. Interações analgésicos de ação central/Anticoagulantes orais	60
6.3.2. Interações analgésicos de ação central /Anti-hipertensores	60
6.3.3. Interações analgésicos de ação central /ADO	61
6.3.4. Interações analgésicos de ação central /Antidepressivos	61
6.3.5. Interações analgésicos de ação central /Antipsicóticos	61
III. Conclusão	63
IV. Bibliografia	67

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Alterações fisiológicas do envelhecimento, adaptado de Santos & Almeida (2010)	21
Figura 2. Probabilidade de potenciais interações medicamentosas no paciente geriátrico (Delafuente, 2003).....	30
Figura 3. Interações fármaco-doença mais frequentes adaptado de Lindblad et al., 2006.	32
Figura 4. Quadro referente à incidência de episódios hemorrágicos associados ao uso de antibióticos em pacientes a fazer terapêutica anticoagulante Adaptado de Penning-Van Beest, Koerselman & Herings, 2007.....	48
Figura 5. Fármacos usados em Medicina Dentária que podem comprometer a função plaquetária.Adaptado de Scully & Wolff, 2002	49

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Alterações fisiológicas e as suas consequências farmacocinéticas . Adaptado de Santos, 2012	26
Tabela 2. Classificação das interações medicamentosas, adaptado de Pleuvry, 2006 ...	31
Tabela 3. Interações farmacocinéticas, adaptado de Delafuente (2003)	31
Tabela 4. Interações farmacodinâmicas, adaptado de Santos & Almeida , 2010.....	32
Tabela 5. Divisão dos analgésicos opióides de acordo com a sua ação nos recetores opiáceos centrais. Adaptado de Tavares, 2006.	45

ÍNDICE ABREVIATURAS

AC- Anticoagulantes

ADME- Administração, Distribuição, Metabolização e Excreção

ADO- Anti-diabéticos orais

AGS- *American Geriatrics Society*

AINE- Anti-inflamatórios Não Esteróides

COX- Ciclooxigenase

GI- Gastrointestinal

INR- *International Normalized Ratio*

ISRS- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

OMS- Organização Mundial de Saúde

SNC- Sistema Nervoso Central

PG- Prostaglandinas

RAM- Reação Adversa a Medicamentos

I. INTRODUÇÃO

A população mundial está a envelhecer rapidamente, estima-se que entre os anos 2000 e 2050 o número de pessoas com idades superiores a 60 anos duplique de 11% para 22% (Organização Mundial de Saúde, 2012; Organização Mundial de Saúde, 2002).

O envelhecimento tornou-se num dos fenómenos demográficos mais preocupantes das sociedades modernas, de acordo com os Censos 2011 o índice de envelhecimento passou para 128 (o que significa que em cada 100 jovens há 128 idosos) comparativamente a 101 em 2001. (Instituto Nacional de Estatística, 2012).

Os idosos são um grupo heterogéneo de doentes que requerem por isso cuidados de saúde específicos, adequados ao seu estado de saúde e às alterações fisiológicas associadas, representando um desafio na hora de medicar. (Nash, Koenig, & Chatterton, 2000)

Tendo presente esta acentuada mudança demográfica, torna-se importante um conhecimento cada vez mais aprofundado não só das patologias que mais frequentemente afetam o paciente geriátrico como os fármacos mais prescritos e utilizados por estes e as possíveis interações com a prescrição em medicina dentária.

Como em muitas outras áreas da saúde, a medicina dentária vê refletidas estas mudanças, não só por se apresentarem na consulta pacientes cada vez mais velhos com as problemáticas muitas vezes associadas ao doente geriátrico (polimedicação, patologias múltiplas, alterações a nível de absorção, distribuição, metabolização e excreção de fármacos), como pelo mudança no perfil destes doentes, que procuram cada vez mais tratamentos reabilitadores complexos que obrigam na maioria das vezes a medicar.

Este trabalho tem como objetivos:

- Caracterizar o paciente geriátrico;
- Identificar as limitações associadas a esta faixa etária;
- Identificar os fármacos mais utilizados pelo paciente geriátrico;

- Identificar os fármacos mais prescritos em medicina dentária;
- Avaliar as possíveis interações entre estes.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Caracterização do envelhecimento e do paciente geriátrico

1.1 O Envelhecimento

O envelhecimento é um processo do desenvolvimento normal, que ocorre de forma gradual e que envolve diversas alterações a nível neurobiológico, estrutural, funcional e químico. (Santos, Andrade & Bueno, 2009)

A maioria dos países desenvolvidos adotaram a idade de 65 ou mais anos como data de início da definição de idoso. Uma vez que esta decisão é algo arbitrária, opta-se muitas vezes por associar a definição de idoso à pessoa que se encontra no período de reforma, muito embora de momento não haja ainda consenso nas Nações Unidas. De qualquer forma todas as pessoas com 60 ou mais anos são consideradas adultos mais velhos. (Organização Mundial de Saúde, 2004)

Mascarello (2013), refere que o envelhecimento não é um estado mas sim um processo que decorre em todos os seres vivos, difícil de ser datado e cujo início e progressão estão dependentes de vários fatores biológicos, fisiológicos, sociológicos e psicológicos, sendo por isso possível dizer que devido a estas variantes existem diversas formas de envelhecer.

O envelhecimento fisiológico está dependente do estilo de vida levado desde a infância, adolescência e idade adulta, em que o envelhecimento se dá como um todo, embora a níveis diferentes para cada órgão, tecido ou tipo celular. (Santos, Andrade & Bueno, 2009)

Tendo em conta a inevitabilidade deste processo, apenas quando há uma limitação das atividades diárias ou uma alteração do estado de saúde geral do indivíduo é que passa a ser perspectivado de uma forma negativa. (Santos, 2012)

A Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Comissão da União Europeia consideram de grande importância a promoção de medidas e políticas que contribuam para um envelhecimento saudável, que passam por permitir ao idoso manter a sua autonomia, estimular uma aprendizagem ao longo da vida no sentido de se conservarem capacidades cognitivas, e incentivar o idoso a manter-se ativo após a idade da reforma, de modo a preservar a saúde nas suas variadas formas, física, psicológica e social. (Direção Geral de Saúde, 2008)

Hoje em dia fala-se de envelhecimento ativo, que a OMS define como o processo de otimização de oportunidades para a saúde, participação e segurança de modo a melhorar a qualidade de vida à medida que envelhecemos. A implementação deste conceito implica uma estreita relação entre as diversas componentes da vida do idoso, considerando para esse efeito determinantes pessoais, comportamentais, sociais, económicas, o meio físico e a saúde, e serviços sociais (Organização Mundial de Saúde, 2012).

Nos últimos anos, novas abordagens têm sido feitas no sentido de tornar menos abrangente a população geriátrica dividindo este grupo em três categorias distintas. O primeiro grupo seria constituído por pessoas com idades compreendidas entre os 65 e os 75 anos, o segundo grupo dos 76 aos 85 e um terceiro grupo com idosos com idade igual ou superior a 86. (Nash, Koenig & Chatterton, 2000)

Outros autores propuseram classificarem-se os idosos de um ponto de vista fisiológico, havendo então idosos aptos e idosos frágeis. Esta classificação não teria em conta a idade real, mas sim a manutenção das funções fisiológicas do indivíduo ao longo do tempo, bem como o declínio dessas funções ou hospitalizações. (Stegemann et al., 2010).

1.2 O paciente geriátrico

A população geriátrica apresenta uma heterogeneidade considerável, o que coloca um desafio enorme aos profissionais de saúde na altura de diagnosticar, medicar e tratar.

Embora haja um número cada vez maior de idosos saudáveis e em boa forma, o número de idosos frágeis e vulneráveis também está a aumentar. (Spinewine et al., 2007)

O prolongamento da vida, decorrente da queda dos níveis de mortalidade, tem como consequência uma mudança significativa do perfil de morbilidade (presença de uma doença ou enfermidade) na população, em que há um aumento do número de casos de doenças crónicas, já que a sua incidência geralmente é maior entre as pessoas idosas. Estas doenças antes de representarem um risco para a vida, são uma potencial ameaça à independência e autonomia do indivíduo (Brunetti-Montenegro & Marchini, 2013; McGeorge, 2011).

Devido à melhoria no diagnóstico e tratamento das doenças, muitos idosos apresentam mais do que uma enfermidade, nesse caso dá-se o nome de co-morbilidade, como por exemplo, a presença simultânea de hipertensão e diabetes. (Nash, Koenig, & Chatterton, 2000)

1.2.1 Polimedicação

A existência de múltiplas enfermidades traz então o risco de polimedicação. Linjakumpu, Hartikainen, Klaukka, Veijola, Kivela, & Isoaho (2002) referem a existência de variadas definições cujo critério varia de estudo para estudo. Após uma revisão bibliográfica, afirmam que pode ser definido de duas formas: a primeira através de uma simples contagem dos fármacos utilizados e a segunda pela administração de mais fármacos dos que o que são clinicamente necessários. No entanto, na literatura, não há nenhum número estabelecido de fármacos através dos quais se possa definir polimedicação.

1.3 Patologias múltiplas

A taxa de morbilidade e co-morbilidade tem vindo a aumentar nesta faixa etária. É frequente encontrar idosos com múltiplas doenças crónicas, sendo as mais comuns: hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes, osteoartrite e depressão. (Swanlund, 2010)

Um passo indispensável para evitar o risco de iatrogenia é reconhecer a natureza interativa, dinâmica e, muitas vezes, a concomitância destas múltiplas patologias, que introduz um grau de complexidade no nível de risco/benefício das terapêuticas já existentes. A complexidade inerente à presença de múltiplas patologias é muitas vezes ignorada nas *guidelines* terapêuticas, concebidas tendo em consideração apenas uma doença e raramente considerando os efeitos de co-morbilidades e co-medicações. (Vogt-Ferrier, 2011)

Swanlund, em 2010, afirma que de todos os fármacos prescritos, 30% a 50% têm como destino o paciente geriátrico e que a maioria destes doentes consome entre 5 a 10 medicamentos por dia. A média de medicamentos prescritos em idosos com 65 anos ou mais é de 2-9, sendo que dentro desse grupo, 57% dos pacientes do sexo feminino tomam 5 ou mais medicamentos e 12% tomam 10 ou mais medicamentos, o que vai ao encontro de outros estudos que referem que os idosos tomam uma média de 2-6 medicamentos sujeitos a receita médica e entre 1-3 medicamentos de venda livre.

A presença de várias patologias crónicas no mesmo indivíduo, implica não só um maior recurso aos cuidados médicos, mas também incapacidades físicas e alterações psicológicas, que se traduzem numa redução da qualidade de vida associada aos quadros de polimedicação e um maior risco de incidentes iatrogénicos, a maioria dos quais passíveis de prevenção. (Vogt-Ferrier, 2011; Santos, 2012)

Estas limitações devem ser tidas em consideração quando se avalia a relação risco/benefício de uma determinada terapêutica, uma vez que os pacientes que apresentam múltiplas co-morbilidades, têm, na maioria dos casos, de fazer a gestão das suas actividades diárias, bem como lidar com o fardo da doença associado a inúmeras alterações psicossociais. (Vogt-Ferrier, 2011)

1.4 Alterações associadas ao envelhecimento

O envelhecimento acarreta diversas alterações fisiológicas que diminuem o estado funcional de vários órgãos. (Mann, Steiner & Willet, 1988).

A excreção renal e o metabolismo hepático podem encontrar-se comprometidos nestes pacientes. Estas alterações podem ter como consequência uma reação exagerada no que diz respeito às interações medicamentosas. (Delafuente, 2003)

Segundo Soares (2009), *“A capacidade funcional da maioria dos órgãos e sistemas diminui heterogênea e progressivamente com a idade. A progressiva redução funcional reflete-se a nível farmacocinético e farmacodinâmico, aspectos a considerar neste grupo etário quando submetido a terapêutica medicamentosa”*.

Vão ser abordadas sumariamente as alterações fisiológicas mais relevantes e com maiores implicações no paciente geriátrico

Há uma redução do peso corporal, redução da massa muscular e da densidade óssea, mas uma das alterações mais importantes é a redução e redistribuição da água, o que significa que há uma diminuição dos níveis globais de água no organismo e para além disso, a proporção de água intracelular e extracelular muda drasticamente passando de 18/42 (extra/intra) nos jovens, para 25/27 nos idosos. (dos Santos, Machado & Leite, 2010; Osswald, 2006)

O envelhecimento provoca também uma diminuição da elasticidade capilar e o fluxo sanguíneo capilar torna-se mais lento, levando por isso a uma alteração na perfusão de vários órgãos, sendo que o cérebro é o que sofre mais. A albumina plasmática baixa e a manutenção da homeostasia também se torna mais lenta. (Osswald, 2006)

Já Turnheim em 2003, refere que, concomitantemente com a perda progressiva da elasticidade capilar, há uma disfunção endotelial e espessamento da íntima levando por isso a um declínio da perfusão renal, hepática e cerebral.

1.4.1 Função renal

A partir dos 40 anos há um declínio do número de glomérulos funcionantes. A perfusão renal vai decrescendo na ordem de 1% por ano, podendo contribuir para este efeito os níveis aumentados de angiotensina-II e de endotelina, bem como um decréscimo ao nível da concentração de prostaglandinas. Estima-se que a taxa de filtração glomerular caia entre 25% e 50% entre os 20 e os 90 anos. (Turnheim, 2003)

Uma redução relativamente pequena na taxa de filtração glomerular pode ter consequências nefastas no paciente geriátrico uma vez que pode levar a um aumento exagerado da toxicidade dos fármacos. (Brewer & Williams, 2012)

Osswald (2006), afirma que, no idoso, a função renal está sempre diminuída no que diz respeito quer à filtração, quer à secreção tubular, que se reflete independentemente de haver ou não patologia renal e num crescendo proporcional à idade.

1.4.2 Função hepática

Os efeitos do envelhecimento no fígado traduzem-se numa diminuição do tamanho na ordem dos 25% a 35%, o espaço hepático extracelular aumenta, ao mesmo tempo que o aporte sanguíneo decresce aproximadamente em 40%. A síntese de proteínas, lípidos e glucose também se encontra comprometida. (Turnheim, 2003)

No que diz respeito ao metabolismo hepático, embora exista alguma controvérsia, os estudos dizem que a idade por si só não provoca alterações significativas, embora a diminuição da perfusão hepática possa estar relacionada com a diminuição da taxa metabólica a que se assiste nesta população. (Turnheim, 2003; Stegemann et al., 2010)

Hábitos deletérios como o tabagismo, alcoolismo ou mesmo a presença de doenças crónicas, polimedicação e hábitos alimentares podem contribuir para a grande variação interindividual no metabolismo hepático. (Turnheim, 2003; Stegemann et al., 2010)

A figura nº1 representa sumariamente as alterações fisiológicas do envelhecimento:

Gerais	↓ do peso
	↓ do metabolismo
	↓ da % corporal de água
	↓ da % corporal de gordura
Circulatórias	↓ do débito cardíaco
	↓ da perfusão
	↓ capacidade de ligação às proteínas plasmáticas
GI	↓ produção de ácido gástrico
	↓ velocidade de esvaziamento gástrico
	↓ motilidade
	↓ vascularização
	↓ superfície de absorção
	↓ transporte
Hepático/ biliares	↓ massa hepática (17- 36%)
	↓ vascularização hepática (20- 40 %)
	↓ síntese de albumina
	↓ captação/transporte

Figura 1. Alterações fisiológicas do envelhecimento, adaptado de Santos & Almeida (2010)

1.5 Alterações farmacocinéticas associadas ao envelhecimento - Alterações na Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção (ADME)

1.5.1 Absorção

O processo de absorção de um fármaco consiste na sua passagem desde o local onde é depositado até atingir a circulação sanguínea. A absorção acontece maioritariamente por difusão passiva e é influenciada principalmente pela área de absorção, tempo de contacto, intimidade do contacto, intensidade de irrigação e espessura da estrutura absorvente. (Falcão, 2006)

A absorção de fármacos pode ser condicionada por alterações decorrentes da idade, nomeadamente na fisiologia gástrica e intestinal onde pode ocorrer uma mudança na permeabilidade da membrana e na perfusão sanguínea do intestino. O pH gástrico pode aumentar com a idade devido a uma tendência crescente de acloridria, podendo levar a alterações na biodisponibilidade dos fármacos sensíveis a alterações de pH (Tabela 1). (Stegemann et al., 2010)

Os fármacos administrados por via oral podem também sofrer alterações na absorção como consequência das alterações ao nível do trato gastrointestinal. (Nash, Koenig & Chatterton, 2000)

De todos os quatro processos, a absorção parece ser a que tem menos impacto na escolha de fármacos para o paciente geriátrico e apesar das alterações supra citadas não há evidências que as alterações na absorção sejam consequência do envelhecimento. (Nash, Koenig & Chatterton, 2000)

1.5.2 Distribuição

“A distribuição corresponde à transferência reversível de moléculas do espaço intravascular para o espaço extravascular incluindo as mais variadas estruturas corporais (órgãos, tecidos e fluidos corporais)”. (Falcão, 2006)

Diversos fatores fisiológicos, como a idade, sexo, peso, e fatores patológicos como a alteração do fluxo sanguíneo, são passíveis de influenciar a distribuição de um fármaco após a absorção. (Falcão, 2006)

O volume de distribuição, que representa a quantidade de fármaco distribuída no plasma sanguíneo pode ser afectado pelas modificações fisiológicas associadas ao envelhecimento, uma vez que está dependente de vários fatores:

- . O transporte de medicamentos para o seu local de ação ou de eliminação é frequentemente modificado pela redução de massa muscular e proteica, levando a uma diminuição da sua ação;
- . Os fármacos lipossolúveis vêm a sua eficácia diminuída uma vez que são armazenados na gordura corporal, aumentada nesta população. Vai portanto diminuir o seu tempo de ação (tabela 1);

. Os fármacos hidrossolúveis, pelo contrário, vêem o seu tempo de ação aumentado pela diminuição da água corporal (tabela 1);

. Os fármacos dependentes da ligação a proteínas plasmáticas podem ter a sua ação modificada pelo decréscimo dos níveis de albumina sérica e de proteínas plasmáticas. (Berger, 1995; Osswald, 2006; Turnheim, 2003; Stegemann et al., 2010)

1.5.3 Metabolismo/Biotransformação

O processo de metabolismo ou biotransformação implica qualquer alteração na estrutura química dos fármacos no organismo, normalmente com o objetivo de os tornar mais facilmente excretáveis. (Nash, Koenig & Chatterton, 2000)

As alterações moleculares da estrutura dos fármacos vão dar origem a metabolitos, regra geral mais hidrossolúveis, apresentam maior polaridade e tamanho que as moléculas que os precedem, o que dificulta a sua passagem pelas membranas vasculares, aumentando a duração da sua permanência no espaço intravascular (o que corresponde à distribuição) e facilitando a sua excreção (processo de eliminação). (Falcão, 2006)

Com o envelhecimento há duas grandes alterações passíveis de alterar o metabolismo. Por um lado, há uma alteração na perfusão sanguínea hepática, por essa razão, fármacos que dependam do aporte sanguíneo, podem ver a sua taxa de metabolização alterada, como por exemplo a lidocaína, tornando-se por isso necessário iniciar a administração em doses baixas e ir aumentando com segurança por forma a atingir-se o efeito terapêutico pretendido. (Berger, 1995; Nash, Koenig & Chatterton, 2000)

Por outro lado, também se podem verificar alterações nas reações de biotransformação, como na oxidação, redução e hidrólise, todas elas associadas ao envelhecimento (Nash, Koenig & Chatterton, 2000). A reação de oxidação é a mais importante no processo de biotransformação, principalmente quando ocorre pelo sistema microssómico hepático, pela diversidade de reações que origina e pelo número elevado de fármacos que o

utilizam. Dois tipos de enzimas, o citocromo P450 (também conhecido com CYP) e NADPH-citocromo P450 redutase, são essenciais no contributo que dão a este sistema. (Falcão, 2006)

O metabolismo hepático de fármacos utilizando o sistema CYP tem sido amplamente estudado em diversas faixas etárias, tendo-se verificado, que a partir dos 40 anos ocorre um declínio neste metabolismo, embora sem diferenças significativas na taxa de metabolização dos fármacos. No entanto, dos 50 aos 60 anos os níveis de CYP baixam significativamente, estabilizando logo depois desta queda. (Stegemann et al., 2010)

Resumindo, as reações de fase I (oxidação/redução/hidrólise) são as que mais mudanças sofrem, enquanto que as reações de fase II (conjugação), são muitas vezes apenas retardadas. (Berger, 1995)

Fármacos que utilizem estes processos podem ver os seus efeitos alterados no paciente geriátrico, sendo recomendada precaução aquando da prescrição. (Nash, Koenig & Chatterton, 2000)

1.5.4 Excreção

A eliminação de fármacos é o processo, ou processos, necessários à sua saída para o exterior, sendo a excreção renal a forma mais importante de excreção da maioria dos fármacos. (Falcão, 2006)

A eliminação de fármacos pelo rim é afetada de diferentes formas como consequência do envelhecimento, e sabe-se que por volta dos 75 anos a função renal (filtração glomerular, secreção tubular) tenha sofrido um decréscimo na ordem dos 50%. (Turnheim, 2003; Falcão, 2006; Stegemann et al., 2010)

Se a secreção tubular e filtração glomerular estão comprometidas, os metabolitos que o rim não consegue eliminar mantêm-se na circulação sanguínea, aumentando exponencialmente o risco de toxicidade e de reações de acumulação de fármacos, por

vezes mesmo em doses mínimas. (Osswald, 2006; Berger, 1995; Nash, Koenig & Chatterton, 2000)

Estes fatores devem ser tidos em consideração na altura de prescrever, tendo em atenção os fármacos de excreção exclusivamente renal, nomeadamente na dosagem em que são prescritos, por exemplo as tetraciclinas, aminoglicosídeos e a digoxina. (Berger, 1995; Osswald, 2006; Nash, Koenig & Chatterton, 2000)

	Mudanças fisiológicas no idoso	Consequências farmacocinéticas
Constituição corporal	Diminuição da água corporal total; Diminuição da massa muscular e aumento da massa gorda; Diminuição da albumina; Aumento da α -glicoproteína ácida.	Ligeira redução da absorção; Aumento do Vd e tempo de $\frac{1}{2}$ de fármacos lipofílicos; Aumento da concentração plasmática de fármacos hidrofílicos; Aumento da fração de fármacos ácidos livre no plasma; Redução da fração livre de fármacos básicos; Metabolismo de 1ª passagem menos eficaz; Metabolismo de Fase I de alguns fármacos pode ficar condicionado; Comprometimento da eliminação renal de fármacos.
Sistema esquelético	Redução da densidade mineral óssea.	
Sistema Cardiovascular	Diminuição da massa cardíaca; Perda de miócitos e consequente hipertrofia	
Sistema Nervoso Central	Diminuição de algumas capacidades cognitivas	
Sistema Pulmonar	Redução da distensão dos músculos respiratórios e da superfície funcional dos alvéolos.	
Boca	Alterações na dentição; Maiores dificuldades na deglutição	
Sistema Gastrointestinal	Baixa superfície de absorção; Possível aumento do pH gástrico; Alterações no tempo de esvaziamento gástrico; Redução do fluxo sanguíneo GI.	
Fígado	Diminuição do fluxo sanguíneo hepático; Diminuição do metabolismo pré-sistêmico.	
Sistema Renal	Diminuição do fluxo sanguíneo renal; Redução da secreção tubular renal; Redução da filtração glomerular.	

Tabela 1. Alterações fisiológicas e as suas consequências farmacocinéticas . Adaptado de Santos, 2012

1.6 Alterações farmacodinâmicas associadas ao processo de envelhecimento

A farmacodinâmica consiste no estudo dos efeitos biológicos e terapêuticos dos medicamentos. (Berger, 1995)

Os fármacos exercem as suas ações devido à interação com recetores celulares no organismo, que, quando modificados, vão determinar uma resposta bioquímica. Desta forma nenhum fármaco tem a capacidade de criar efeitos, mas sim de modificar funções já existentes. (Guimarães & Gonçalves, 2006)

As mudanças sofridas pelos fármacos ao nível dos recetores orgânicos parece estar relacionada com o elevado risco de toxicidade associado ao paciente geriátrico. (Berger, 1995). Existe uma reatividade alterada a determinados fármacos, decorrente de alterações nos recetores orgânicos quer em tipo, quer em número, comprometimento dos sistemas de contra-regulação e diminuição das células alvo nos tecidos e órgãos. Estas alterações são decorrentes do envelhecimento. (Osswald, 2006; Hersh & Moore, 2008)

A farmacodinâmica é determinada pelas concentrações de fármaco no recetor, pela relação fármaco-recetor, pela regulação homeostática e também por fatores inerentes ao doente, como a idade, sexo e doença. (Santos, 2012; Turnheim, 2003)

As alterações farmacodinâmicas são mais frequentes, embora mais difíceis de diagnosticar do que as alterações farmacocinéticas. (Delafuente, 2003; Berger, 1995)

O grau de sensibilidade aos fármacos ou diferenças na sua ação parecem estar relacionadas com: (1) diminuição dos recetores adrenérgicos, que pode diminuir a sensibilidade aos broncodilatadores, (2) perda de eficácia dos recetores colinérgicos que em pacientes a fazer medicação anti-colinérgica pode ter como efeitos secundários xerostomia, obstipação e confusão, (3) recetores do Sistema Nervoso Central (SNC) com sensibilidade aumentada a fármacos como os barbitúricos, benzodiazepinas, álcool e anestésicos; o aumento das quedas, ataxia, sonolência e descoordenação motora, estão entre os efeitos secundários possíveis, (4) recetores do sistema cardiovascular com sensibilidade alterada, tornando-se mais sensíveis a fármacos como a digoxina ou

antidepressivos tricíclicos, podendo provocar vertigens e hipotensão ortostática. (Berger, 1995; Stegemann et al., 2010)

2. Reações adversas a medicamentos (RAM)

Com as alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento, a presença de comorbilidades e polimedicação torna os pacientes idosos mais suscetíveis a sofrer uma reação adversa a um ou mais fármacos. (Hersh & Moore, 2008; Osswald, 2006)

A frequência de RAM relaciona-se particularmente com a idade do paciente e com os fármacos que utiliza. O aparecimento de RAM tende a aumentar 24% em doentes entre os 60 e os 74 anos, e em doentes com mais de 80 chega mesmo aos 30%. (Nobili et al., 2009)

Segundo o INFARMED, uma RAM é uma resposta nociva e não intencional a um ou mais medicamentos.

Hohl, Dankoff, Colacone, & Afilalo, em 2001, definiram RAM como uma reação nociva ou não intencional a um fármaco, que ocorre apesar da dosagem apropriada de um fármaco para profilaxia, diagnóstico ou tratamento da condição médica subjacente.

O impacto de uma RAM pode ser consideravelmente mais severa num idoso, do que num adulto jovem (Delafuente, 2003). As RAM são consideradas uma causa potencial para quedas (que podem ter como consequência no idoso a fratura da anca), confusão, comprometimento cognitivo, demência, hipotensão, entre outras. (Stegemann et al., 2010)

Os mesmos autores referem que 95% das RAM são previsíveis e dessas, 28% seriam passíveis de ser prevenidas.

3. Interações medicamentosas

3.1. Interações fármaco-fármaco

Fármacos, alimentos ou suplementos nutricionais podem alterar as ações farmacológicas de um medicamento. Estas alterações podem levar a que a ação de um fármaco possa ser aumentada ou diminuída. (Delafuente, 2003)

Uma interação fármaco-fármaco pode ser definida como o efeito que um fármaco tem noutro. (Mallet, Spinewine & Huang, 2007)

Warholak, Menke, Hines, Reel & Malone (2011), afirmam que qualquer paciente que tome mais do que um medicamento corre o risco de ser exposto a uma interação medicamentosa. Muitas destas interações são clinicamente irrelevantes, no entanto a evidência mostra que há interações medicamentosas graves e potencialmente fatais.

As interações medicamentosas são motivo de preocupação quer para o clínico quer para o paciente e para o farmacêutico pelo facto de existirem cada vez mais pacientes com múltiplas doenças e polimedicados. (Rajender , Baer & Aparasu, 2007)

A polimedicação aumenta o risco de possíveis interações. Delafuente, em 2003, afirma que quanto maior é número de fármacos que o paciente toma, maior o risco de potenciais interações fármaco-fármaco, num intervalo que pode ir dos 13% quando o paciente toma 2 medicamentos, a 82% quando toma 7 ou mais medicamentos (fig. 2).

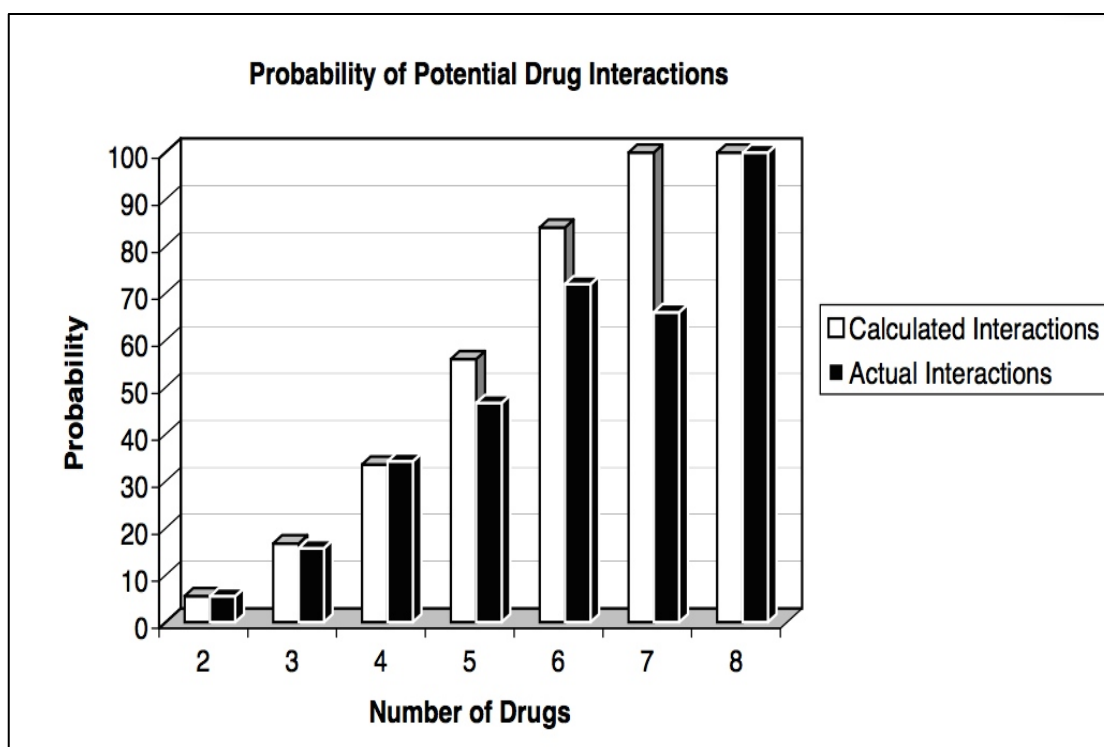


Figura 2. Probabilidade de potenciais interações medicamentosas no paciente geriátrico (Delafuente, 2003)

Vários estudos têm sido feitos no sentido de apurar potenciais interações medicamentosas, no entanto estudos com base em interações reais dão uma ideia mais precisa da verdadeira prevalência deste problema. (Mallet, Spinewine & Huang, 2007)

De acordo com um estudo conduzido em França, mostrou-se que metade dos pacientes geriátricos que deram entrada no hospital apresentavam uma possível interação medicamentosa, que se verificou ser a causa de admissão em um quarto destes pacientes. (Mallet, Spinewine & Huang, 2007)

A frequência de interações fármaco-fármaco em pacientes idosos em regime ambulatorio, num estudo realizado em 6 países europeus, demonstrou que em 46% destes pacientes havia pelo menos uma interação potencial, 22% apresentavam duas interações potenciais, sendo que metade desses resultavam em RAM e a outra metade num efeito terapêutico reduzido. (Stegemann et al., 2010)

As interações fármaco-fármaco podem ter vários mecanismos (tabela 2, 3 e 4):

Classificação das interações medicamentosas					
Farmacodinâmicas	Interação no/ ou perto do local de ação				
Farmacocinéticas	Interação no local de entrada	Interação no local de armazenamento	Interação no/ou perto do local do metabolismo	Interação no/ ou perto do local de excreção	
Incompatibilidade farmacológica					

Tabela 2. Classificação das interações medicamentosas, adaptado de Pleuvry, 2006

Alterações Farmacocinéticas		
Interação na absorção de fármacos	Alteração de pH	Fármacos que alterem o pH do estômago podem alterar a absorção de outro fármaco
	Alteração na motilidade	Fármacos que alterem a motilidade intestinal podem levar a alterações nas características de absorção de outro fármaco
	Danos na mucosa	Alterações na mucosa gástrica podem comprometer a absorção de fármacos
Interação na distribuição de fármacos	Poderá existir competição de dois ou mais fármacos pelas proteínas de transporte e/ou receptores teciduais.	
Interação na excreção de fármacos	A excreção renal depende da taxa de filtração glomerular, reabsorção tubular passiva/ secreção activa e pH urinário. Dois fármacos podem competir pelo mesmo local de secreção ativa no tubulo renal levando a uma diminuição na eliminação e potencialmente concentrações tóxicas de fármaco no sangue.	

Tabela 3. Interações farmacocinéticas, adaptado de Delafuente (2003)

Interações farmacodinâmicas	
Interação direta	Competição pelo mesmo recetor (sinergismo/antagonismo) e a alteração na afinidade do recetor.
Interação indireta	Quando o efeito de um fármaco altera o efeito terapêutico e/ou tóxico de outro (por exemplo, AINE e varfarina).

Tabela 4. Interações farmacodinâmicas, adaptado de Santos & Almeida , 2010

3.2. Interações fármaco-doença

As interações fármaco-doença podem ser definidas como exacerbações de condições médicas, doenças pré-existentes ou síndromes por ação de um fármaco, como se pode verificar na figura 3. (Lindblad et al., 2006)

Table III. Prevalence of clinically important drug-disease interactions among 1340 frail elderly veterans.		
Disease	Medication/Class	No. (%) of Patients
Chronic renal failure	Nonaspirin/COX-2-selective NSAIDs	4 (0.3)
Congestive heart failure	First-generation calcium channel blockers	50 (3.7)
Dementia	Anticholinergics (excluding tricyclic antidepressants)	21 (1.6)
	Tricyclic antidepressants	3 (0.2)
	Benzodiazepines	8 (0.6)
	Barbiturates	2 (0.1)
	Corticosteroids	23 (1.7)
Diabetes	Benzodiazepines	30 (2.2)
Falls	Tricyclic antidepressants	23 (1.7)
	Typical antipsychotics	6 (0.4)
	Sedative/hypnotics	1 (0.1)
	Metoclopramide	0
Parkinson's disease	Aspirin	49 (3.7)
	Nonaspirin/COX-2-selective NSAIDs	16 (1.2)
Peptic ulcer disease	Bupropion	11 (0.8)
Seizures		
No. of patients with ≥1 interaction		205 (15.3)
No. of interactions		
1		169 (12.6)
2		30 (2.2)
3		6 (0.4)
COX-2 = cyclooxygenase 2.		

Figura 3. Interações fármaco-doença mais frequentes adaptado de Lindblad et al., 2006.

O impacto das interações fármaco-doença e o seu respetivo desfecho hospitalar está ainda por determinar. Atualmente, os resultados clinicamente significativos estão mais relacionados com interações fármaco-fármaco, pelo que Gnijdic & Johnell (2013) recomendam a realização de novos estudos onde se consiga aferir quais os resultados que advêm das interações fármaco-doença, nomeadamente incapacidade funcional, institucionalização e até mesmo mortalidade.

Os fármacos também podem interagir com síndromes geriátricas (quedas, fragilidade, deficiência cognitiva, incontinência). Pacientes idosos com síndromes geriátricas estão normalmente mais medicados, e a maior exposição a fármacos vai potenciar as quedas e a fragilidade associadas a esta síndrome. (Gnijdic & Johnell, 2013)

4. O paciente geriátrico e a Medicina Dentária

A saúde oral é uma parte integrante da saúde geral, desta forma, as doenças orais vão ter um impacto negativo na qualidade de vida das pessoas idosas. O programa para o envelhecimento ativo da OMS, tem como um dos seus objetivos a promoção da saúde oral entre os idosos, bem como incentivá-los a manter os seus dentes o maior tempo possível. Para que esse objetivo se torne uma realidade é necessário não só reduzir os fatores de risco, que são comuns a variadas doenças crónicas (diabetes, doenças cardiovasculares, etc.), como adotar hábitos de vida saudáveis e promotores da saúde, prevenindo desta forma algumas doenças gerais e orais mais frequentes como a cárie dentária e a doença periodontal. (Direção Geral de Saúde, 2008)

A população geriátrica apresenta muitas vezes diversos condicionantes que implicam um acesso limitado aos cuidados de saúde oral, nomeadamente, económicos, médicos e psicossociais, ao mesmo tempo que constituem uma faixa etária com elevado risco de doença. (Côrte-Real, Figueiral & Campos, 2011)

O número de pacientes geriátricos que se apresentam nas consultas de Medicina Dentária está a aumentar, e a existência de morbilidades ou co-morbididades nesta população faz com que a polimedicação seja uma realidade. (Hersh & Moore, 2008)

Ainda de acordo com Hersh & Moore (2008), o perfil do paciente odontogeriátrico nos Estados Unidos da América está a mudar pela diminuição do número de pacientes desdentados totais e parciais, verificando-se também uma maior longevidade da dentição natural. No entanto, mesmo os pacientes que apresentam peças dentárias em risco, ou espaços edêntulos, mostraram maior recetividade a tratamentos periodontais complexos, reabilitação com implantes ou tratamentos restauradores extensos, ao invés de optarem por reabilitação com próteses parciais ou totais removíveis. A complexidade destes tratamentos, acarreta, muitas vezes a necessidade de medicar com analgésicos, antibióticos ou ansiolíticos que aumentam o risco de interações medicamentosas com os fármacos tomados concomitantemente.

Muller, Salem, Barbezat, Hermann & Schimmel em 2012, referem no entanto que, apesar do progresso das técnicas restauradoras e da promoção da saúde oral, o edentulismo parcial ou total na população idosa é uma realidade e que existe uma necessidade generalizada de reabilitação oral nestes doentes. Em 2002, 89,5% da população suíça entre os 65 e 74 anos havia sido reabilitada com recurso a diversos tratamentos restauradores e desses, 13,1% eram portadores de próteses totais removíveis. A prevalência de tratamentos restauradores/reabilitadores aumenta com a idade e chega aos 97,4% em idosos com idade superior a 85 anos.

4.1. Doenças orais mais comuns no paciente geriátrico

4.1.1. Cárie dentária

A cárie dentária constitui ainda o principal problema de saúde oral entre a população geriátrica, contribuindo para esse número, diversos fatores como a dificuldade na

higienização, alteração de hábitos alimentares e redução do fluxo salivar. (Salgado, Montenegro & Marchini, 2013)

Lamster & Crawford, em 2008, afirmaram que o paciente idoso apresenta índices mais elevados de cáries radiculares pela existência simultânea de vários fatores predisponentes, como a exposição da superfície radicular, dieta cariogénica, rica em hidratos de carbono fermentáveis, destreza comprometida, acesso limitado aos profissionais de saúde oral, fluxo salivar diminuído como efeito secundário, ou não, de variadas medicações (e.g. antidepressivos tricíclicos), e não só um controlo deficiente bem como uma maior acumulação de placa bacteriana pela existência de restaurações dentárias e próteses quer fixas quer removíveis.

Ainda de acordo com os mesmos autores o número de cáries radiculares aumenta com a idade, ao passo que as cáries coronárias diminuem, o que para além dos fatores já referidos pode ser explicado pela maior vulnerabilidade do cimento radicular. A cárie dentária parece ser o motivo primário que leva à perda das peças dentárias em idosos residentes em países desenvolvidos.

4.1.2. Doença Periodontal

As alterações periodontais relacionadas com a idade, não parecem ser as responsáveis pela elevada incidência da doença periodontal nas populações mais velhas. A deterioração dos tecidos periodontais encontrada nestes pacientes parece ser resultado de danos cumulativos ao longo das suas vidas, nomeadamente traumas e doenças sistémicas. (Gomes, Meloto, Custódio & Rizzati-Barbosa, 2010)

As alterações mais frequentes são a diminuição da queratinização do epitélio gengival, com diminuição na divisão celular dos queratinócitos e diminuição do número de células no tecido conjuntivo. Estes indivíduos apresentam também uma diminuição na síntese proteica, nomeadamente a nível do colagénio, proteína estrutural de elevada importância. O mesmo acontece nos fibroblastos do ligamento periodontal com a sua

diminuição em número e em atividade. (Gomes, Meloto, Custódio & Rizzati-Barbosa, 2010; Lamster & Crawford, 2008)

A periodontite é uma doença crónica com uma diversidade de fatores etiológicos e de risco o que torna por vezes difícil a sua associação com o envelhecimento devido a estas múltiplas variáveis. O que se sabe é que de facto, a periodontite tem a sua prevalência aumentada com a idade. (Lamster & Crawford, 2008)

É normal haver alguma perda de inserção e de osso alveolar nesta população, mas não em grau suficiente que leve à perda de peças dentárias. No entanto, quando estamos na presença de uma periodontite, os efeitos do envelhecimento podem contribuir para um aumento da resposta inflamatória a estímulos mecânicos e bacterianos, pela síntese aumentada de citocinas que levam a uma maior reabsorção óssea. (Côrte-Real, Figueiral, & Campos, 2011)

A doença periodontal tem impacto na saúde oral e na saúde geral (sabe-se que tem influência na diabetes e na doença cardiovascular), levando à perda dentária, dificuldades mastigatórias, alterações na deglutição e gustativas e por vezes a desnutrição. (Côrte-Real, Figueiral & Campos, 2011)

4.1.3. Perda dentária

A perda dentária afeta a qualidade de vida do paciente idoso refletindo-se também a nível da saúde geral. Pacientes com poucos ou nenhuns dentes apresentam maior risco de doença cardiovascular, enfarte e má circulação; foi encontrada também uma correlação entre o baixo número de peças dentárias e a diabetes mellitus e também artrite reumatóide. Os pacientes com disfunções orais e com elevado grau de edentulismo parecem apresentar comprometimento físico e mental em idades mais avançadas. (Chen & Clark, 2011)

Uma função mastigatória comprometida pode ter um impacto profundo na vida dos idosos, levando a um mau aporte de nutrientes pela dificuldade em alimentar-se convenientemente, fazendo com que o sistema imunitário fique debilitado, tornando por

isso mais difícil combater novas doenças ou infeções e aumentando o risco de mortalidade. (Chen & Clark, 2011)

Os motivos que levam à perda dentária são variados, para além dos referidos anteriormente (cárie dentária, doença periodontal, fraca higiene oral, etc.), hábitos como o tabagismo, álcool, limitação no acesso aos serviços médico-dentários e baixo nível socio-económico, também contribuem para a ainda elevada prevalência de perda dentária no idoso. (Côrte-Real, Figueiral & Campos, 2011, Chen & Clark, 2011)

5. Prescrição em Medicina Dentária

A população geriátrica, como referido anteriormente, está a aumentar. O número de pacientes idosos na consulta de Medicina Dentária reflete esse aumento, e o facto de apresentarem frequentemente múltiplas patologias, bem como estarem polimedicados, torna esta população especialmente suscetível aos efeitos adversos ou às interações medicamentosas com os fármacos prescritos pelo Médico Dentista. (Hersh & Moore, 2008)

5.1. Anti-inflamatórios não esteróides

Os analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios são também designados anti-inflamatórios não esteróides (AINE), e formam um grupo heterógeneo de fármacos com ações idênticas ao nome que lhes é atribuído (analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios). Esses efeitos estão relacionados com o seu mecanismo de ação que passa pela inibição das prostaglandinas (PG). (Fernandes, 2006)

Os AINE são fármacos amplamente utilizados em Medicina Dentária, por apresentarem grande segurança em doses terapêuticas e por conseguirem um ótimo controlo da dor dentária aguda, forma mais comum de dor dentária e que surge normalmente associada

a uma agressão tecidual, como por exemplo uma exodontia ou um processo patológico como um abscesso apical, e são normalmente administrados por via oral. A ação anti-inflamatória dos AINE contribui de sobremaneira para o efeito terapêutico. (Fernandes, 2006; Ordem dos Médicos Dentistas, 2007)

Ainda segundo Fernandes, 2006, e a Ordem dos Médicos Dentistas, 2007, a maioria dos AINE funciona como analgésico e antipirético, o efeito anti-inflamatório é variável e com diferentes intensidades consoante o fármaco, mas regra geral para a sua ação anti-inflamatória é necessária uma dose mais elevada.

5.1.1. Mecanismo de ação

Os AINE diminuem a síntese de PG por inibição das ciclooxigenases (COX), estas substâncias têm uma quantidade apreciável de efeitos no nosso organismo, bem como uma ampla distribuição nos tecidos. As PG fazem parte de mecanismos locais da homeostase e estão presentes em diversos processos fisiopatológicos. A resposta inflamatória, os mecanismos de produção da dor e o despoletar da reação febril, também estão relacionados com as PG. (Trummel, 2000; Fernandes, 2006)

A multiplicidade de efeitos associados às PG faz com que a inibição das COX afete vários sistemas biológicos. (Teixeira, 2006)

O ácido araquidónico pode ser transformado pela via das COX em prostaglandinas. Foram descobertas duas formas de COX, a COX-1 e a COX-2, admitindo-se a existência de uma COX-3. A diferença entre elas é que a COX-1 é uma enzima constitutiva de todos os tecidos, com elevada atividade na mucosa gástrica, endotélio vascular, glomérulos e túbulos renais, e a COX-2 é uma forma induzida, não se exprimindo em condições fisiológicas na generalidade dos tecidos, mas participa em situações patológicas sobretudo na inflamação, ao ser estimulada por citocinas inflamatórias, fatores de crescimento e endotoxinas. (Teixeira, 2006)

A maioria dos AINE inibe tanto a COX-1 como a COX-2, sendo a seletividade desta inibição que condiciona o seu perfil farmacológico. Os fármacos que possuem maior

seletividade para a COX-2 têm menor efeito inibitório na síntese das PG, motivo pelo qual são de esperar menos efeitos indesejáveis, já que se sabe que a maioria dos efeitos adversos advêm da inibição das PG. (Teixeira, 2006; Fernandes, 2006; Ordem dos Médicos Dentistas, 2007)

5.1.2. Efeitos adversos

Os AINE são prescritos para diversas situações e têm grande utilidade clínica, mas são causa frequente de iatrogenia, em grande parte devido à síntese de PG, mas há outros fatores não relacionados com esta ação. (Fernandes, 2006)

- **Efeitos gastrointestinais (GI)**

Um dos efeitos adversos mais comum é a irritação gastrointestinal que se pode manifestar com hemorragia assintomática, erosões da mucosa e úlceras, verificando-se na maioria das vezes quando administrados por via oral, embora sejam também conhecidos efeitos adversos a nível GI quando a administração é feita por via parentérica. Apesar do risco de uma reação adversa grave ser baixo, aumenta exponencialmente no doente idoso. (Teixeira, 2006; Ordem dos Médicos Dentistas, 2007; Fernandes, 2006)

Náuseas, vômitos, dispepsia e diarreia também são frequentemente reportados como efeitos dos AINE, o que é explicado pela diminuição/inibição da secreção ácida gástrica, na produção de muco protetor da mucosa e na modulação do fluxo sanguíneo que advêm da inibição da síntese das PG. A COX-1 está directamente relacionada com estes efeitos, motivo pelo qual os AINE inibidores preferenciais da COX-2 são melhor tolerados a este nível. (Teixeira, 2006)

- **Interferência com a coagulação sanguínea**

A síntese de Tromboxano A₂, um potente agregante plaquetário, é inibida pelos AINE, o que faz com que o risco de hemorragias, especialmente a nível da pele e das mucosas esteja aumentado, pelo que a utilização de AINE por pacientes a fazerem terapêutica anti-coagulante ou com alterações na coagulação, não é recomendada. (Ordem dos Médicos Dentistas, 2007)

O ácido acetilsalicílico apresenta maior risco, uma vez que inibe irreversivelmente a COX-1 que está presente nas plaquetas, pelo que será necessário a síntese de novas plaquetas para cessar o efeito anti-agregante plaquetário. (Teixeira, 2006)

A maioria dos AINE interferem com a agregação plaquetária, sendo possível verificar-se um aumento do tempo de hemorragia ou mesmo episódios hemorrágicos. (Fernandes, 2006)

- **Efeitos renais**

Os AINE, regra geral, não interferem com a função renal, no entanto, sempre que houver retenção hidrossalina, a administração de fármacos pode potenciar o risco de insuficiência renal. (Teixeira, 2006; Fernandes, 2006)

O uso crónico de associações de analgésicos tem vindo a ser associado com o aumento de nefropatias. (Fernandes, 2006)

5.2. Antibióticos

Os antibióticos são fármacos antimicrobianos, produzidos por microorganismos, ou, na maioria das vezes, fungos. (Moura, 2006)

Os medicamentos antibacterianos são considerados fármacos etiotrópicos, uma vez que não influenciam qualquer actividade biológica do organismo, mas têm como objetivo matar ou impedir a proliferação de microorganismos patogénicos. Quaisquer efeitos organotrópicos devem ser considerados como efeitos adversos. (Moura, 2006)

As infeções bacterianas de origem dentária ou periodontal são comumente encontradas na prática clínica, o que torna frequente o recurso à antibioterapia. (Direção Geral de Saúde, 2011)

Em Medicina Dentária, os antimicrobianos são usualmente utilizados em três situações distintas:

- Tratamento de infeções dentárias ou peri-dentárias;
- Profilaxia antibiótica em doentes com risco de endocardite bacteriana ou outras situações infecciosas graves, como consequência da bacteriémia resultante de alguns procedimentos dentários;
- Profilaticamente para evitar infeções pós-operatórias em procedimentos muito invasivos. (Almeida, 2005; Fernandes, 2006)

A utilização de antibióticos deve seguir um padrão racional de prescrição tendo em conta um diagnóstico correto, a escolha do antibiótico apropriado e uma via de administração adequada, considerando para esse efeito as possíveis interações entre o antibiótico, o agente patogénico e o hospedeiro. (Almeida, 2005)

Na prática clínica os antibióticos são classificados da seguinte maneira:

- **Classificação antimicrobiana**

De acordo com o seu espectro de ação sobre os microorganismos (Gram-positivos, Gram-negativos, anaeróbios, etc).

Podem ser de espectro estreito, largo espectro e espectro amplo. (Almeida, 2005)

- **Classificação terapêutica**

São denominados antibióticos bactericidas se provocam diretamente a morte dos microorganismos, e bacteriostáticos se impedem a proliferação e o crescimento das bactérias, sendo para isso necessária a ação das células de defesa do hospedeiro para a sua eliminação. (Almeida, 2005)

- **Classificação farmacológica**

Os antibióticos são divididos em classes, grupos e famílias, de acordo com as suas características químicas e farmacológicas. (Almeida, 2005)

5.2.1. Princípios gerais de antibioterapia

A presença de múltiplos organismos na cavidade oral, nomeadamente anaeróbios com capacidade de provocar infeções buco-dentárias, bem como a dificuldade de realização de testes bacteriológicos, têm como consequência uma antibioterapia de largo espectro, com vista a abranger os agentes mais prováveis da infeção. (Almeida, 2005)

A prescrição de antibióticos em patologia infecciosa dentária, não substitui a necessidade de tratamento dentário ou cirúrgico (e.g. drenagem, desbridamento), e este, em muitos casos, anula ou diminui, a necessidade de prescrever. (Direção Geral de Saúde, 2011)

De acordo com a Norma 064/2011 da Direção Geral de Saúde (2011) sobre Prescrição de Antibióticos em Medicina Dentária, a prescrição de antibióticos é empírica, onde há apenas a presunção dos microorganismos causais. No entanto, os antibióticos escolhidos devem ter um espectro tão estreito quanto possível, assim como a menor duração de ação também possível.

5.2.2. Efeitos adversos

Os antibióticos apresentam diversos efeitos adversos, as penicilinas podem provocar reações de hipersensibilidade, têm uma ação irritante a nível tecidual, podem provocar desequilíbrios electrolíticos, distúrbios gastrointestinais. (Ordem dos Médicos Dentistas, 2007)

As fluoroquinolonas também podem provocar alterações gastrointestinais (e.g. náuseas, vómitos, diarreia), e, a nível do SNC (vertigens, cefaleias, insónias). (Ordem dos Médicos Dentistas, 2007)

Os macrólidos apresentam baixa toxicidade, no entanto, são frequentes os casos de perturbações gastrointestinais. Outros efeitos adversos possíveis destes fármacos são a

toxicidade, prolongamento do intervalo QT e perturbações auditivas. (Ordem dos Médicos Dentistas, 2007)

5.3. Analgésicos de ação central

A estimulação de recetores opiáceos é um dos mecanismos mais importantes na redução da capacidade de perceber a dor (antinocicepção). (Tavares, 2006)

Os analgésicos que exercem a sua ação por esta via, são denominados opiáceos, quando são de origem natural, ou opióides, quando a sua origem é sintética ou semi-sintética. (Tavares, 2006)

Os analgésicos de ação central exercem a sua função no sistema nervoso central, e é a sua ação ao nível dos recetores μ e κ que apresenta relevância clínica. (Direção Geral de Saúde, 2011)

Os analgésicos de ação central podem ser divididos de acordo com a sua ação nos recetores opiáceos centrais em (tabela 5):

-Agonistas;

-Agonistas-antagonistas;

-Agonistas parciais (Direção Geral de Saúde, 2011; Tavares, 2006)

Nome do fármaco	Subtipo do recetor	
	μ	κ
Morfina, codeína, tramadol	Agonista	Agonista
Pentazocina	Antagonista ou agonista parcial	Agonista
Buprenorfina	Agonista parcial	0

Tabela 5. Divisão dos analgésicos opióides de acordo com a sua ação nos recetores opiáceos centrais. Adaptado de Tavares, 2006.

Os analgésicos opióides não são fármacos de primeira linha no controlo da dor em Medicina Dentária. (Ordem dos Médicos Dentistas, 2007)

Os opióides são normalmente utilizados em casos de dor intensa (e.g. dor pós-operatória intensa ou moderada), quando o uso de AINE, ou mesmo da associação AINE com paracetamol não é efectiva. (Direção Geral de Saúde, 2011; Oral and Dental Expert Group, 2012)

5.3.1. Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns nesta classe de fármacos são: (1) sedação; (2) tonturas; (3) obstipação; (4) náuseas; (5) vómitos e (6) alterações de humor.

Os opiáceos também apresentam potencial para provocar dependência física e tolerância quando usados cronicamente. (Direção Geral de Saúde, 2011; INFARMED, 2011)

6. Interações medicamentosas mais frequentes

Os profissionais de saúde oral deparam-se diariamente com o desafio de avaliar e interpretar a possível relevância clínica de interações medicamentosas. (Hersh & Moore, 2008)

Embora, em teoria, as interações medicamentosas estejam amplamente documentadas, avaliar a sua importância pode ser difícil, pela falta de consistência nos sistemas que as avaliam e também pela falta de consenso no que diz respeito à sua importância clínica. (Skaar & O'Connor, 2011)

À medida que a população geriátrica aumenta, bem como a procura pelos cuidados de saúde oral, médicos dentistas que procurem melhorar a qualidade da sua prescrição, vão ser confrontados com uma extensa informação dos fármacos existentes, e de potenciais interações, o que se pode tornar avassalador em alguns casos. (Skaar & O'Connor, 2011)

Embora existam vários estudos publicados que determinam a prevalência de potenciais interações medicamentosas em pacientes que se encontrem em regime ambulatorio, pouco se sabe sobre qual é a prevalência destas entre os pacientes que procuraram a consulta de Medicina Dentária. (Skaar & O'Connor, 2011)

6.1. Interações medicamentosas com antibióticos:

O tratamento com fármacos antimicrobianos, com exceção das doses únicas usadas na profilaxia da endocardite bacteriana, é normalmente mais prolongado do que outras classes de fármacos utilizadas em Medicina Dentária, o que por si só aumenta o risco de interações medicamentosas e RAM. (Hersh & Moore, 2008)

6.1.1. Interações Antibióticos/Anticoagulantes orais

Os anticoagulantes (AC) são amplamente utilizados para o tratamento e prevenção de acidentes tromboembólicos. Estes fármacos exercem a sua função ao atuarem como antagonistas da vitamina K, impedindo por isso a atividade biológica pró-coagulante dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K (II, VII, IX, X). (Penning-Van Beest, Koerselman & Herings, 2007)

Os fármacos da classe dos anticoagulantes são propensos a interações medicamentosas. Sabe-se que os antibióticos podem aumentar o efeito anticoagulante dos AC cumarínicos, como a varfarina e o acenocumarol. (Penning-Van Beest, Koerselman & Herings, 2007)

Os mecanismos pelos quais os AC são suscetíveis a interações resultam da combinação de três propriedades:

- Elevada ligação a proteínas plasmáticas;
- Metabolismo dependente do citocromo P450;
- Margem terapêutica estreita. (HershH, Pinto & Moore, 2007)

Os antibióticos aumentam o risco de hemorragia nestes pacientes, uma vez que provocam alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. As interações farmacocinéticas passam pela alteração no metabolismo das cumarinas, bem como a sua deslocação das proteínas plasmáticas. As alterações farmacodinâmicas podem ocorrer como resultado da deficiência de vitamina K, secundária à eliminação da flora bacteriana intestinal, ou como inibição direta da síntese de fatores de coagulação resultando num *International Normalized Ratio* (INR) alterado. (Penning-Van Beest, Koerselman & Herings, 2007; Lane, Zeringue & Macdonald, 2014)

Table 3 Incidence rates and relative risks of bleeding episodes requiring hospitalization associated with the use of antibiotic drugs during anticoagulant therapy with coumarins

Antibiotic	Number of patients	Number of person-years on combined use	Number of bleeding episodes*	Incidence rate per 100 AB-dispensings [†]	RR (95% CI) adjusted [‡] based on all bleedings	RR (95% CI) adjusted [‡] based on bleedings without concomitant NSAID use
Amoxicillin/clavulanic acid	7454	421.9	15 (12)	0.10	4.7 (2.8–7.9)	4.4 (2.5–7.8)
Doxycycline	8308	521.0	10 (8)	0.05	2.6 (1.4–4.8)	2.4 (1.2–4.8)
Amoxicillin	7716	410.4	9 (8)	0.06	3.0 (1.6–5.8)	3.1 (1.6–6.3)
Ciprofloxacin	2992	235.6	7 (5)	0.08	3.9 (1.8–8.2)	3.2 (1.3–7.7)
Cefuroxime	2727	147.2	6 (5)	0.11	5.5 (2.4–11.6)	5.1 (2.4–10.7)
Cefradine	155	7.9	3 (2)	1.04	53.4 (17.2–166.1)	43.0 (10.7–172.4)
Flucloxacillin	3331	184.7	3 (0)	0.04	2.2 (0.7–6.9)	–
Norfloxacin	2714	169.6	3 (3)	0.05	2.2 (0.7–6.7)	–
Ofloxacin	1395	91.4	2 (2)	0.06	2.8 (0.7–11.3)	–
Nitrofurantoin	3268	300.3	2 (0)	0.02	0.8 (0.2–3.2)	–
Trimethoprim	3076	179.4	2 (1)	0.03	1.3 (0.3–5.4)	0.8 (0.1–5.8)
Clarithromycin	2907	153.6	2 (2)	0.04	1.8 (0.4–7.0)	–
Azithromycin	1947	66.9	2 (2)	0.08	4.1 (1.0–16.2)	–
Pheneticillin	1293	58.7	2 (2)	0.09	4.6 (1.2–18.5)	–
Erythromycin	645	33.4	1 (1)	0.08	4.2 (0.6–29.5)	–
Phenoxymethylpenicillin	648	29.2	1 (1)	0.09	4.7 (0.7–33.2)	–
Benzathinebenzylpenicillin	101	22.5	1 (0)	0.12	5.8 (0.8–41.5)	–
Tetracycline	151	16.3	1 (1)	0.17	8.7 (1.2–62.0)	–
Neomycin	25	3.2	1 (1)	0.86	43.4 (6.1–308.6)	–

*Episodes of bleeding that fell within the risk period an antibiotic drug and occurred > 2 weeks after start of anticoagulant therapy (bleeding episodes without NSAID use); [†]average duration of an antibiotic drug treatment was assumed to be 10 days, based on all bleeding episodes; [‡]RR calculated by dividing the incidence rate per 100 person-years during combined use by the incidence rate during use of coumarins alone and adjusted for gender and age. CI, confidence interval; RR, relative risk.

Figura 4. Quadro referente à incidência de episódios hemorrágicos associados ao uso de antibióticos em pacientes a fazer terapêutica anticoagulante Adaptado de Penning-Van Beest, Koerselman & Herings, 2007.

Scully & Wolff (2002) e Penning-Van Beest, Koerselman & Herings (2007), referem que a amoxicilina, seja só, ou mesmo associada ao ácido clavulânico, aumenta o risco de hemorragia pós-operatória, bem como de hemorragias longe do local da cirurgia (estômago, cérebro) como se pode ver nas figuras 4 e 5. Os antibióticos β -lactâmicos que são largamente usados em Medicina Dentária podem comprometer o efeito dos AC.

O metronidazol também inibe o metabolismo dos anticoagulantes orais, aumentando as suas concentrações plasmáticas e o risco de toxicidade. (INFARMED, 2011; Hersh & Moore, 2008)

Table 1. Drugs that may be used in patients for dental surgery that can impair platelets or their function
ANTIBIOTICS (β LACTAMS)
Amoxicillin
Ampicillin and derivatives
Azithromycin
Methicillin sodium
Penicillin G (benzyl penicillin)
Cephalosporins
Rifampicin
Sulphonamides
Trimethoprim
ANALGESICS (NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS)
Aspirin
Diclofenac sodium
Diflunisal
Ibuprofen
Mefenamic acid
GENERAL ANESTHETIC AGENTS
Halothane
PSYCHOACTIVE AGENTS
Antihistamines (some)
Diazepam
Tricyclic antidepressants
Chlorpromazine
Haloperidol
Valproate sodium
Adapted from George JN, Shattil SJ. The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function. N Engl J Med 1991;324:27-39.

Figura 5. Fármacos usados em Medicina Dentária que podem comprometer a função plaquetária. Adaptado de Scully & Wolff, 2002

Antibióticos do grupo dos macrólidos, como a eritromicina e a claritromicina, podem interferir com a varfarina, na medida que utilizam o mesmo substrato, neste caso uma das isoenzimas do citocromo-P450, a CYP3A4, responsável por metabolizar grande número de substratos e consequentemente responsável pela maioria das interações medicamentosas. (Hersh & Moore, 2008)

A eritromicina e a claritromicina são potentes inibidores da CYP3A4, o que leva a uma acumulação de substrato, que pode ter como consequência um aumento do tempo de protrombina (INR), e maior risco de hemorragias. (Hersh & Moore, 2008)

A azitromicina, dentro do grupo dos macrólidos é a que apresenta maior segurança no que diz respeito a interações medicamentosas, não se verificando interações com variadíssimos fármacos, entre eles a varfarina. (Silva M. V., 2006)

De acordo com Scully & Wolff, (2002) e Hersh & Moore, (2008), os fármacos antimicrobianos a evitar nestes pacientes são: (1) Sulfonamidas, (2) Fluoroquinolonas, (3) benzil penicilinas, (4) metronidazol, (5) eritromicina e claritromicina, (6) cefalosporinas, (7) ampicilinas, (8) amoxicilina, só ou em associação com ácido clavulânico, (9) metronidazol. Não parece haver contra-indicação de outros antibióticos

no que diz respeito à varfarina.

6.1.2. Interações Antibióticos/Anti-hipertensores

Os principais mecanismos de interação que ocorrem com estes fármacos estão relacionados com a competição pela ligação às proteínas plasmáticas, bem como a capacidade que alguns destes apresentam na inibição do citocromo-P450, resultando em ambas as situações num aumento dos níveis plasmáticos dos fármacos, tornando-se tanto mais perigoso quanto mais estreita for a margem terapêutica. (Bergamaschi et al., 2007)

Os macrólidos, como a eritromicina e a claritromicina interferem com fármacos anti-hipertensores como a nifedipina, a felodipina, verapamil e possivelmente outros bloqueadores dos canais de cálcio, levando a uma acumulação de substrato por inibição da CYP3A4, que vai prolongar o seu efeito anti-hipertensor, o que pode resultar numa severa hipotensão e edema, a azitromicina, dentro dos macrólidos, é o fármaco que apresenta menor potencial interativo, por ser apenas um fraco inibidor da enzima CYP3A4. (Hersh & Moore, 2008)

A prescrição de antibióticos que não pertençam ao grupo dos macrólidos, está indicada nos pacientes a fazer terapêutica com bloqueadores dos canais de cálcio. (Hersh & Moore, 2008)

6.1.3. Interações Antibióticos/Anti-diabéticos orais (ADO)

A Diabetes Mellitus afeta mais de 350 milhões de pessoas no mundo (Tornio, Niemi, Neuvonem & Backman, 2012). A diabetes tipo II é a mais prevalente em todas as faixas

etárias e pode ser relacionada com o estilo de vida, a diabetes tipo I é mais comum nas camadas mais jovens embora se possa manifestar em qualquer altura. (Koganti, Sreenivas, Kumar, & Shankar, 2012)

As interações fármaco-fármaco, relacionadas com os ADO estão normalmente relacionadas com a farmacodinâmica, onde podem ver os seus efeitos aumentados ou diminuídos. (Tornio, Niemi, Neuvonem, & Backman, 2012)

A terapêutica farmacológica da hiperglicémia na diabetes tipo II é normalmente iniciada com ADO em regime de monoterapia, e a metformina é o fármaco de primeira escolha e o mais usado em todo o mundo. (Tornio, Niemi, Neuvonem, & Backman, 2012)

Os antibióticos do grupo das fluoroquinolonas podem alterar os níveis de glucose no sangue, alterações essas que apresentam uma incidência mais elevada do que inicialmente se pensava. (Tragni, et al. 2013)

Um estudo feito em 2013 por Chou, Wang, Chang, Lee, Shau & Lau demonstrou haver um risco elevado de disglucémias (hiper/hipoglicémia) em pacientes diabéticos quando faziam terapêutica com antibióticos do grupo das fluoroquinolonas.

Os investigadores escolheram uma amostra de pacientes diabéticos a quem eram administrados antibióticos do grupo das fluoroquinolonas, e dois grupos de controlo a quem eram administrados macrólidos ou cefalosporinas, uma vez que não estão descritas interações entre estes e os ADO, a amostra era de 78433 pacientes.

O estudo demonstrou que as fluoroquinolonas apresentam um maior risco de hiperglicémia e hipoglicémia do que os macrólidos e as cefalosporinas, e que o risco variava conforme o tipo de quinolona (moxifloxacina>levofloxacina>ciprofloxacina).

Apesar de a ciprofloxacina ser o antibiótico que apresenta menor número de episódios de disglucémias, de acordo com Chou, Wang, Chang, Lee, Shau & Lau (2013), o seu risco deve ser considerado uma vez que de acordo com a Norma 064/2011 da Direção Geral de Saúde (2011) sobre a prescrição de antibióticos em Medicina Dentária, é um dos antibióticos mais comuns no tratamento de infeções odontogénicas.

De um modo geral, todas as classes de antibióticos podem ser utilizados no paciente diabético, com exceção das fluoroquinolonas. (Chou, Wang, Chang, Lee, Shau, & Lau, 2013)

6.1.4. Interações Antibióticos/Antidepressivos

Não estão descritas na literatura interações clinicamente significativas entre antibióticos e antidepressivos. (INFARMED, 2011)

6.1.5. Interações Antibióticos/Antipsicóticos

Os antipsicóticos são a base do tratamento de desordens psicóticas, como a esquizofrenia. (ZumBrunner & Jann, 1998)

O tratamento da esquizofrenia é substancialmente afetado pelo processo de envelhecimento. Alterações na sensibilidade aos fármacos, relacionada normalmente com a diminuição da capacidade de metabolização de fármacos (psicotrópicos e outros), a presença de comorbilidades, a probabilidade aumentada de interações medicamentosas e de efeitos adversos decorrentes do tratamento, são fatores a considerar. (Sajatovic, Madhusoodanan & Buckley, 2000)

Os antipsicóticos podem ser divididos de acordo com a sua estrutura molecular em antipsicóticos tricíclicos (nos quais se incluem duas classes de agentes: as fenotiazinas e os tioxantenos) ou heterocíclicos, composto por um grupo heterógeneo de fármacos. (Silva P. S., 2006)

Outros autores dividem os antipsicóticos em, convencionais, típicos ou de 1ª geração, e atípicos ou de 2ª geração. (Sajatovic, Madhusoodanan & Buckley, 2000; Direção Geral de Saúde, 2011)

A divisão entre os antipsicóticos típicos e atípicos não é clara, mas baseia-se principalmente na atividade para os recetores dopaminérgicos D2, bem como a maior ou menor probabilidade de provocarem efeitos extrapiramidais (distonia aguda, parkinsonismo, discinésia tardia). (Infarmed, 2010)

Os antipsicóticos típicos apresentam elevada afinidade para os recetores D2 e, por isso, maior probabilidade de causar efeitos extrapiramidais graves. (Infarmed, 2010) Os antipsicóticos atípicos apresentam menor afinidade para os recetores D2, e maior afinidade para os recetores serotoninérgicos e noradrenérgicos, tendo por isso menor capacidade de provocar efeitos extrapiramidais. (Infarmed, 2010)

Como a maioria das interações medicamentosas que envolvem o citocromo-P450, estas são mais relevantes clinicamente quando o fármaco é administrado por via oral e possui um metabolismo de primeira passagem elevado. Quanto mais tempo estiver o paciente a tomar o fármaco substrato, o fármaco inibidor, ou ambos, maior o risco de uma interação clinicamente significativa. (Hersh & Moore, 2008)

A ciprofloxacina (fluoroquinolona) e a eritromicina (macrólido) são inibidores da isoenzima CYP1A2, logo podem reduzir a biotransformação e aumentar os níveis plasmáticos de fármacos que utilizam esta isoenzima como substrato. (Hersh & Moore, 2008)

Os antipsicóticos clozapina e haloperidol são substratos da CYP1A2, quando tomados concomitantemente com ciprofloxacina ou eritromicina, podem levar a uma acumulação de substrato e inerente aumento da atividade anticolinérgica e antidopaminérgica, estes efeitos podem ter como consequência: (1) xerostomia; (2) obstipação; (3) sedação; (4) taquicárdia; (5) efeitos extrapiramidais; (6) hipotensão ortostática; (7) baixa adesão ao tratamento relacionada com os efeitos secundários, facto importante uma vez que a população geriátrica por si já apresenta níveis baixos de adesão às terapêuticas. (Hersh & Moore, 2008)

Outros antibióticos que não pertençam ao grupo dos macrólidos ou das fluoroquinolonas não apresentam interações com os antipsicóticos. (INFARMED, 2011; Hersh & Moore, 2008)

6.2. Interações medicamentosas com AINE

A dor odontogénica tem normalmente uma marcada componente inflamatória, o que explica a eficácia dos AINE no seu controlo, por outro lado, em Medicina Dentária, a dor dentária pode muitas vezes ser eliminada ou debelada pelo tratamento dentário, razão pela qual a terapêutica farmacológica deverá ser considerada como co-adjuvante. (Direção Geral de Saúde, 2011)

A dor pós-operatória, como consequência de tratamentos dentários é normalmente de origem inflamatória, sendo frequentemente resolvida com recurso a AINE ou analgésicos, dependendo da intensidade dolorosa. (Bergamaschi et al., 2007)

O uso de AINE na prática clínica em Medicina Dentária é bastante comum, no entanto interações medicamentosas graves envolvendo estes fármacos são raramente reportadas, possivelmente pela curta duração da terapêutica. (Vandraas, Spigset & Mahic, 2010)

Os AINE apresentam numerosos efeitos secundários e interações medicamentosas. O risco de complicações aumenta em pacientes suscetíveis, como pacientes com doença cardiovascular, diabetes, doença renal, sendo comum no paciente geriátrico. (Khatchadourian, Moreno-Hay & de Leeuw, 2014)

Apesar dos AINE serem frequentemente prescritos, a população geriátrica representa a maior parcela de consumidores destes fármacos. As reações adversas mais importantes associadas à sua utilização são: (1) complicações GI, nomeadamente úlceras e hemorragias; (2) complicações do foro renovascular e cardiovascular com retenção de fluidos e em alguns casos a função renal diminuída, resultando num aumento da pressão arterial e risco aumentado para insuficiência cardíaca. (Vandraas, Spigset & Mahic, 2010)

A associação do envelhecimento com os efeitos adversos provocados pelos AINE tornou-se recentemente um assunto de grande importância. A incidência de perfurações ou hemorragias GI superiores, aumenta exponencialmente no paciente idoso a fazer esta medicação. (Himer, McLachlan & Le Couteur, 2007)

6.2.1. Interações AINE/Anticoagulantes orais

A varfarina é um fármaco com uma margem terapêutica estreita, e possui características farmacocinéticas únicas, especialmente uma elevadíssima ligação às proteínas plasmáticas ($\geq 99\%$) e parcial inativação metabólica (pré-hepática e hepática) pela isoenzima CYP2C9. A ligação às proteínas plasmáticas, torna-a particularmente sensível a interações medicamentosas com AINE, como ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno e celecoxib, uma vez que eles próprios também apresentam uma ligação às proteínas plasmáticas de $\approx 99\%$ podendo por isso quebrar a ligação das proteínas com a varfarina. (HershH, Pinto & Moore, 2007)

Supondo que a ligação da varfarina às proteínas plasmáticas passava a 97%, isso significava que 3% ia ficar livre no plasma, que embora possa parecer pouco, representa o triplo de fármaco livre no plasma, o que aumenta grandemente o risco de hemorragia GI, ou outros tipos de hemorragias como epistaxis e hemorragia gengival. (HershH, Pinto & Moore, 2007)

Aproximadamente 10% dos pacientes geriátricos que procuram a consulta de Medicina Dentária, fazem terapêutica anticoagulante para prevenção de doenças tromboembólicas, devendo por isso, a prescrição concomitante de AINE, ser pensada cuidadosamente. A combinação AINE/AC pode exacerbar episódios hemorrágicos pela inibição da COX-1, levando a uma diminuição na agregação plaquetária, aumentando os níveis séricos do fármaco e potenciando o risco de hemorragia GI, pela depleção das PG produzidas pela COX-1, que vão estimular a síntese e secreção de muco e bicarbonato. (Skaar & O'Connor, 2011)

Como alternativa terapêutica aos AINE no controlo da dor, em pacientes hipocoagulados, o fármaco de 1ª escolha é o paracetamol. (Direção Geral de Saúde, 2011)

Embora o paracetamol apresente pouca, ou nenhuma atividade anti-inflamatória, é uma hipótese terapêutica viável para estes pacientes. (Felpel, 1997)

6.2.2. Interações AINE/Anti-hipertensores

Estima-se que Portugal seja um dos países da Europa com maior número de pacientes hipertensos. Enquanto que a média global é de 40%, em Portugal os números chegam aos 41,9%. (Uva, Vitorino, Roquette, Machado & Dias, 2014)

O potencial de interações entre AINE e anti-hipertensores é elevado. Pensa-se que o número de pacientes a realizar tratamentos com AINE para a artrite e simultaneamente anti-hipertensores, nos EUA seja aproximadamente 12 milhões, quando a este número se juntam AINE utilizados com outros fins, o número de pacientes a fazer ambas as medicações sobe para os 20 milhões. (Ruoff, 1998)

De acordo com Elliot, (2006) os AINE são provavelmente o grupo de fármacos que mais aumenta a tensão arterial na população dos EUA. A maioria das pessoas que usam estes fármacos para a artrite e para controlo da dor, já têm uma idade mais elevada o que vai aumentar o risco de hipertensão arterial.

Hilmer, Mclachlan, & Le Couteur, 2007, afirmam que em pacientes com mais de 70 anos, após realizarem terapêutica com AINE, apresentavam uma probabilidade 1,7 vezes maior de ter que fazer terapêutica anti-hipertensiva .

Quase todas as classes de anti-hipertensores, com exceção dos bloqueadores dos canais de cálcio, exercem a sua ação total ou parcialmente através de mecanismos mediados por PG. Os AINE, ao interferirem com a sua síntese, podem limitar a capacidade

inerente a estes fármacos de controlarem a tensão arterial. (Ruoff, 1998; Khatchadourian, Moreno-Hay & de Leeuw, 2014)

Tanto a COX-1 como a COX-2 desempenham um papel importante na homeostase renal pela produção de PG vasodilatadoras que aumentam a perfusão renal, e subsequente excreção de água e sódio. (Hersh & Moore, 2008)

Embora os mecanismos pelos quais os AINE aumentam a tensão arterial não sejam claros, é provável que a diminuição na perfusão intra-renal pela inibição das PG causada pelos AINE seja a razão principal para justificar esse aumento. (Khatchadourian, Moreno-Hay & de Leeuw, 2014; Elliot, 2006)

Elliot, 2006, refere que muitas entidades recomendam a não utilização ou utilização esporádica de AINE em pacientes hipertensos, sendo o paracetamol o fármaco de primeira escolha, apesar das suas limitações no controlo da dor de origem inflamatória.

O estudo realizado por Gnijdic & Johnell, (2013), confirma também que o paracetamol é o fármaco de primeira linha, mas em casos que o controlo da dor não seja efetivo, os AINE podem ser utilizados, mas começando com a dose mínima eficaz e durante o menor tempo possível.

6.2.3. Interações AINE/Anti-diabéticos orais

Na literatura não se encontram descritos efeitos adversos ou interações clinicamente relevantes entre os AINE e os ADO. (Stockley & Sweetman, Antidiabetics, 2010)

No entanto, a eliminação de ADO está dependente da função renal, logo, fármacos que comprometam essa função podem provocar uma acumulação destes e consequentemente acidose láctica e hipoglicémia. Esta possibilidade deve ser tida em consideração aquando da prescrição de AINE. (Tornio, Niemi, Neuvonem & Backman, 2012; Stockley, 2012)

6.2.4. Interações AINE/Antidepressivos

A depressão é a doença psiquiátrica mais comum nos idosos, resultado muitas vezes do *stress* psicossocial e dos efeitos fisiológicos de outras doenças, e pode levar a incapacidade, comprometimento cognitivo, aumento da procura dos serviços de saúde, bem como taxas de suicídio mais elevadas. (Gareri, Stilo, Bevacqua, Mattace, Ferreri & De Sarro, 1998)

Várias alterações bioquímicas ocorrem no cérebro envelhecido, como depleção dos níveis de dopamina e/ou serotonina e/ou noradrenalina e um aumento da atividade da monoaminaoxidase (MAO). (Gareri, Stilo, Bevacqua, Mattace, Ferreri & De Sarro, 1998)

Os antidepressivos são divididos de acordo com o seu mecanismo de ação em:

- Inibidores da MAO;
- Inibidores da captação de neurotransmissores nos quais se incluem:
 - a) Antidepressivos tricíclicos;
 - b) Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS);
 - c) Inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina;
 - d) Inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina e serotonina;
 - e) Inibidores da recaptção da dopamina.
- Outros antidepressivos. (Matos, da Silva, & da Silva, 2006)

A etiologia das complicações gastrointestinais induzidas por AINE (e.g. hemorragias e úlceras), está relacionada com a diminuição das prostaglandinas protetoras da mucosa gástrica, o que aumenta a predisposição à erosão, e a um decréscimo na síntese de tromboxano e consequente diminuição na agregação plaquetária. (Mort, Aparasu & Baer, 2006)

Pouco se sabe sobre os mecanismos e efeitos dos ISRS a nível gastrointestinal, acredita-se que podem estar relacionados com a inibição da recaptção de serotonina pelas plaquetas, que não conseguindo sintetizar, estão dependentes do mecanismo de recaptção, diminuído em pacientes a realizar terapêutica com ISRS, o que em teoria

leva a uma diminuição na agregação plaquetária e aumento do tempo de hemorragia. (Mort, Aparasu & Baer, 2006)

Há uma preocupação recente no que diz respeito ao uso concomitante de AINE e ISRS, uma vez que se sabe que estes antidepressivos podem provocar danos a nível gastrointestinal, que podem ser acentuados com o uso prolongado de AINE. Quando a terapêutica com AINE não excede os 3-5 dias o risco é baixo, com a devida exceção para os pacientes com história prévia de úlceras ou alterações na mucosa gástrica. (Becker, 2011)

De acordo com um estudo feito por Hersh & Moore em 2008, nos 10 anos anteriores à publicação do seu artigo, foram reportados inúmeros episódios de hemorragias *minor*, como epistaxis, hemorragia gengival e formação de hematomas. Os autores recomendam precaução aos médicos dentistas com actividade direcionada para a cirurgia e periodontologia, uma vez que também são conhecidos vários casos de hemorragia pós-operatória aumentada em pacientes a fazer AINE/ISRS.

Embora esteja ainda pouco estudado, pensa-se que outro fator envolvido na interação dos AINE/ISRS seja a capacidade que determinados fármacos deste grupo possuem (fluoxetina, paroxetina e sertralina) de inibir o metabolismo de alguns AINE (diclofenac, ibuprofeno e naproxeno), uma vez que têm como substrato a mesma isoenzima CYP2C9. (Hersh & Moore, 2008)

As *guidelines* terapêuticas da *American Geriatrics Society* (AGS) dizem que o paracetamol é o fármaco de 1ª linha no tratamento da dor persistente, de intensidade ligeira a moderada no paciente geriátrico. A AGS recomenda fortemente que em pacientes a realizar terapêutica com ISRS a prescrição de AINE deve ser feita com precaução. De um modo geral a terapêutica com AINE deve ser evitada nesta faixa etária, com a sua recomendação apenas nos casos em que outras abordagens terapêuticas mais seguras, não sejam eficazes. (Gloth, 2011)

6.2.5. Interações AINE/Antipsicóticos

Não se encontram descritas na literatura interações clinicamente significativas entre AINE/Antipsicóticos. (Stockley & Sweetman, Analgesics and NSAIDs, 2010)

6.3. Interações medicamentosas com analgésicos de ação central

6.3.1. Interações analgésicos de ação central/Anticoagulantes orais

Não se encontram descritas na literatura interações clinicamente significativas entre analgésicos de ação central/anticoagulantes orais. (Stockley & Sweetman, 2010)

6.3.2. Interações analgésicos de ação central /Anti-hipertensores

Não se encontram descritas na literatura interações clinicamente significativas entre analgésicos de ação central/anti-hipertensores. (Stockley & Sweetman, 2010)

6.3.3. Interações analgésicos de ação central /ADO

Não se encontram descritas na literatura interações clinicamente significativas entre analgésicos de ação central/ADO. (Stockley & Sweetman, 2010)

6.3.4. Interações analgésicos de ação central /Antidepressivos

O uso concomitante de analgésicos opióides e antidepressivos tricíclicos é normalmente bem tolerado, no entanto, são conhecidos vários casos de letargia, sedação e depressão respiratória. (Stockley & Sweetman, 2010)

O tramadol deve ser usado com precaução uma vez que há o risco de induzir convulsões, bem como o síndrome serotoninérgico. (Stockley & Sweetman, 2010).

Embora a evidência científica sugira que na maioria dos casos, o uso de antidepressivos tricíclicos decorra sem complicações, deve ter-se em consideração que ambas as classes de fármacos provocam depressão do SNC, e o seu uso concomitante pode provocar também obstipação severa, retenção urinária e delírio. (Stockley & Sweetman, 2010; Oral and Dental Expert Group, 2012)

6.3.5. Interações analgésicos de ação central /Antipsicóticos

Antipsicóticos do grupo das fenotiazinas podem aumentar o efeito hipotensivo, sedativo e depressor respiratório dos opióides, também se pode esperar um efeito aditivo destes

fármacos no que diz respeito à depressão do sistema nervoso central. (Stockley & Sweetman, 2010).

A maioria destes efeitos secundários é verificado aquando do uso de opióides potentes como a morfina, oximorfona, fentanil, etc. (Stockley & Sweetman, 2010)

III. Conclusão

Assistimos a uma tendência generalizada de envelhecimento populacional, que inevitavelmente traz consigo alterações a nível da saúde pública.

Com o envelhecimento aumentam o número de morbilidades e co-morbilidades, os pacientes apresentam muitas vezes quadros clínicos complexos e com regimes terapêuticos extensos, o que coloca um desafio aos profissionais de saúde, nomeadamente ao médico dentista, na hora de prescrever.

O número de pacientes geriátricos que se apresenta na consulta de medicina dentária está a aumentar e, devido à presença de múltiplas patologias, como hipertensão, diabetes e depressão, a polimedicação é frequente. Para além disso, alterações fisiológicas como diminuição no fluxo renal e hepático, diminuição na capacidade de excreção renal, alteração na sensibilidade de recetores do SNC a variados fármacos (e.g. antidepressivos), fazem com que esta população seja particularmente vulnerável aos efeitos adversos dos fármacos, bem como às interações medicamentosas.

Embora a taxa de edentulismo parcial ou total ainda seja elevada nesta faixa etária, assistimos a uma tendência cada vez maior no sentido contrário, ou seja os pacientes mantêm os seus dentes mais tempo, e mesmo os que se apresentam desdentados, optam cada vez mais por tratamentos restauradores complexos (e.g. cirurgias periodontais/implantes), que obrigam o médico dentista na maioria das vezes a medicar com AINE, analgésicos de ação central e/ou antibióticos, que podem por sua vez interagir com os fármacos que estes pacientes tomam.

Neste trabalho avaliámos o potencial de interação entre os fármacos mais frequentemente prescritos em Medicina Dentária, com alguns dos fármacos mais utilizados pelos pacientes geriátricos:

- AINE ou Antibióticos ou Analgésicos de ação central com Anticoagulantes orais
- AINE ou Antibióticos ou Analgésicos de ação central com Anti-hipertensores
- AINE ou Antibióticos ou Analgésicos de ação central com Antidiabéticos orais

-AINE ou Antibióticos ou Analgésicos de ação central com Antidepressivos

-AINE ou Antibióticos ou Analgésicos de ação central com Antipsicóticos

Os AINE, apesar da sua frequente prescrição em Medicina Dentária apresentam capacidade de interagir com todos os fármacos analisados excepto com os ADO e antipsicóticos.

Os AINE quando tomados simultaneamente com anticoagulantes orais podem levar a uma diminuição da agregação plaquetária. A prescrição de AINE nos pacientes a fazer terapêutica anticoagulante deve ser pensada cuidadosamente, uma vez que há o risco de exacerbação de episódios hemorrágicos, hemorragia gastrointestinal, epistaxis e hemorragia gengival.

Os AINE podem interferir com os anti-hipertensores limitando a sua capacidade de controlar a tensão arterial, acredita-se que pode estar relacionado com o facto de os anti-hipertensores exercerem a sua ação em grau maior ou menor, por mecanismos mediados por PG, os AINE ao interferirem com a sua síntese podem limitar a sua eficácia.

Os AINE tomados concomitantemente com antidepressivos, nomeadamente os ISRS, aumentam o risco de hemorragias GI, epistaxis, hemorragias *minor*, hemorragia gengival. Apesar dos mecanismos por trás deste fenómeno não estarem bem estudados, recomenda-se precaução ao Médico Dentista com prática direccionada para a cirurgia.

Os AINE e os ADO não apresentam interações clinicamente significativas quando tomados em conjunto, no entanto, a eliminação de ADO está dependente da função renal, logo, fármacos, como os AINE, que comprometam essa função podem provocar uma acumulação destes e consequentemente acidose láctica e hipoglicémia.

Os AINE e os antipsicóticos não apresentam interações clinicamente significativas.

Uma alternativa à prescrição de AINE, é o paracetamol, considerado o fármaco de 1ª linha no controlo da dor em pacientes geriátrico. A AGS recomenda a não utilização, ou utilização esporádica de AINE nesta faixa etária, pelos variados riscos e interações que

apresentam. No entanto, e caso o controlo da dor não seja eficaz, é possível a prescrição de AINE, começando na dose mínima e durante o menor tempo possível.

Os antibióticos, nomeadamente as 1) sulfonamidas, (2) fluoroquinolonas, (3) benzil penicilinas, (4) metronidazol, (5) eritromicina e claritromicina, (6) cefalosporinas, (7) ampicilinas, (8) amoxicilina, só ou em associação com ácido clavulânico, (9) metronidazol, podem interferir com os anticoagulantes, tendo como possíveis consequências, hemorragias pós-operatórias, hemorragias GI e aumento do tempo de protrombina. Não parece haver contra-indicação de outros antibióticos no que diz respeito à varfarina.

Antibióticos do grupo dos macrólidos, como a eritromicina e a claritromicina, têm capacidade de interagir com bloqueadores dos canais de cálcio, podendo resultar numa acumulação de substrato por inibição da CYP3A4, prolongando o seu efeito anti-hipertensor. Outros grupos de antibióticos não apresentam interações com os anti-hipertensores.

As fluoroquinolonas podem interagir com os ADO levando a episódios de hipo/hiperglicémia, a sua prescrição nestes pacientes não está recomendada. Antibióticos do grupo das cefalosporinas e macrólidos apresentam maior segurança em pacientes a fazer terapêutica com ADO. De um modo geral, todas as classes de antibióticos podem ser utilizados no paciente diabético, com exceção das fluoroquinolonas.

Os antibióticos e os antidepressivos não apresentam interações com significado clínico.

Antibióticos do grupo das fluoroquinolonas, como a ciprofloxacina e dos macrólidos, como a eritromicina podem interagir com alguns antipsicóticos, levando a uma acumulação de substrato, de entre os efeitos adversos possíveis temos xerostomia, obstipação, sedação, taquicárdia, efeitos extrapiramidais e hipotensão ortostática. Não se verificam interações com outros grupos de antibióticos para além dos já citados.

Os analgésicos de ação central não apresentam interações clinicamente significativas com os anti-hipertensores, anticoagulantes orais e anti-diabéticos orais.

O uso de analgésicos de ação central e antidepressivos pode provocar sedação e depressão respiratória. O tramadol tem o risco acrescido de poder provocar convulsões, assim como a síndrome serotoninérgica.

Tendo em conta as possíveis interações entre os fármacos mais utilizados pelo paciente geriátrico e a prescrição em Medicina Dentária, torna-se importante uma história clínica exhaustiva, com dados sobre a história médica presente e passada, quais os fármacos utilizados, sejam eles prescritos ou não, o conhecimento das características únicas desta faixa etária, para evitar complicações inesperadas no decorrer do tratamento dentário.

IV. Bibliografia

- Almeida, A. d. (2005). Terapêutica antibiótica das infecções orais .
- Becker, D. E. (2011). Adverse Drug Interactions. *Anesth Prog* , 58, 31-41.
- Bergamaschi, C. d., Montan, M. F., Cogo, K., Franco, G. C., Groppo, F. C., Volpato, M. C., et al. (2007). Interações medicamentosas: analgésicos, antiinflamatórios e antibióticos (Parte II). *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial* , 7 (2), 9-18.
- Berger, L. (1995). O consumo de medicamentos pelos idosos. In L. Berger, & D. Mailloux-Poirier, *Pessoas Idosas- Uma abordagem global* (pp. 439-455).
- Brunetti-Montenegro, F. L., & Marchini, L. (2013). Impacto do envelhecimento no atendimento à saúde bucal. In F. L. Brunetti-Montenegro, & L. Marchini, *Odontogeriatría- Uma visão gerontológica* (pp. 20-21). Elsevier.
- Brewer, L., & Williams, D. (2012). Drug interaction that matter. *Clinical Pharmacology* .
- Chen, X., & Clark, J. J. (2011). Multidimensional Risk Assessment for Tooth Loss in a Geriatric Population with Diverse Medical and Dental Backgrounds . *The American Geriatrics Association* (59), 1116-1121.
- Chou, H.-W., Wang, J.-L., Chang, C.-H., Lee, J.-J., Shau, W.-Y., & Lau, M.-S. (2013). Risk of Severe Dysglycemia Among Diabetic Patients Receiving Levofloxacin, Ciprofloxacin, or Moxifloxacin in Taiwan . *Clinical Infectious Diseases* , 57 (7), 971-980.
- Côrte-Real, I. S., Figueiral, M. H., & Campos, J. C. (2011). As doenças orais nos idosos- Considerações gerais. (Elsevier, Ed.) *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial* , 52 (3), 175-180.

- Elliot, W. J. (2006). Drug interactions and Drugs that Affect Blood Pressure. *The Journal of Clinical Hipertension* , 8 (10).
- Delafuente, J. C. (4 de 2003). Understanding and preventing drug interactions in the elderly. *Clinical reviews in oncology/hematology* , 133-143.
- Direção Geral de Saúde. (2008). *www.dgs*. Obtido em 25 de 08 de 2014, de *www.dgs.pt*: <http://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/saude-oral-das-pessoas-idosas.aspx>
- Direção Geral de Saúde. (2008). *www.dgs.pt*. Obtido em 15 de 08 de 2014, de *www.dgs.pt*: <http://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/envelhecimento-saudavel.aspx>
- Direção Geral de Saúde. (29 de 09 de 2011). Obtido em 10 de 11 de 2014, de *www.saudemental.pt*: http://www.saudemental.pt/wp-content/uploads/2011/10/Normas-Utilização-Cl%C3%ADnica-de-Antipsic%C3%B3ticos_Direc%C3%A7%C3%A3o-Geral-da-Sa%C3%ADde.pdf
- Direção Geral de Saúde. (2011). Prescrição de Analgésicos em Patologia Dentária Norma 062/2011.
- Direção Geral de Saúde. (2011). Prescrição de antibióticos em Medicina Dentária-Norma 064/2011.
- Falcão, A. (2006). Farmacocinética. In S. Guimarães, D. Moura, & P. S. da Silva, *Terapêutica Medicamentosa e suas bases farmacológicas*. Porto Editora.
- Felpel, L. P. (1997). A review of pharmacotherapeutics for prosthetic dentistry: Part II. *The Journal of Prosthetic Dentistry* , 293-305.
- Fernandes, M. H. (2006). Anti-inflamatórios não esteróides. In *Farmacologia e Terapêutica em Medicina Dentária* (1 Edição ed., pp. 125-143).
- Guimarães, S., & Gonçalves, J. (2006). Mecanismos gerais das acções dos fármacos. In S. Guimarães , D. Moura, & P. S. da Silva, *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas* (pp. 36-49).

- Gareri, P., Stilo, G., Bevacqua, I., Mattace, R., Ferreri, G., & De Sarro, G. (1998). Antidepressant Drugs in the Elderly. *General Pharmacology* , 30 (4), 465-475.
- Gloth, F. M. (2011). Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons: Focus on Opioids and Nonopioids. *The Journal of Pain* , 12 (3), 14-20.
- Gnijdic, D., & Johnell, K. (2013). Clinical implications from drug-drug and drug-disease interactions in older people. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* , 40, pp. 320-325.
- Gomes, S. G., Meloto, C. B., Custódio, W., & Rizzati-Barbosa, C. M. (2010). Aging and the Periodontium. *Brasil J Oral Sci* , 9 (1), 1-6.
- INFARMED. (2011). Analgésicos estupefacientes. In *Prontuário Terapêutico*.
- INFARMED. (2011). Anexo 7- Interações importantes. In *Prontuário Terapêutico*.
- Infarmed. (2010). *Prontuário Terapêutico*. (Infarmed, Ed.)
- Instituto Nacional de Estatística. (2012). Censos 2011- Resultados definitivos-Portugal. Instituto Nacional de Estatística.
- Hersh, E. V., & Moore, P. A. (2008). Adverse drug interactions in dentistry. *Periodontology 2000* , 46, 109-142.
- HershH, E. V., Pinto, A., & Moore, P. A. (2007). Adverse Drug Interactions Involving Common Prescription and Over-The-Counter Analgesic Agents. *Clinical Therapeutics* , 29.
- Hilmer, S. N., Mclachlan, A. J., & Le Couteur, G. D. (2007). Clinical Pharmacology in the geriatric patient. *Fundamental & Clinical Pharmacology* , 21, 217-230.
- Khatchadourian, Z. D., Moreno-Hay, I., & de Leeuw, R. (2014). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives:How do they relate? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology* , 117 (6), 697-703.
- Koganti, V. P., Sreenivas, S. D., Kumar, K., & Shankar, R. (2012). Medical Conditions, Medications and Gerodontology. *Annals and Essences of Dentistry* , 4 (1).

- Lane, M. A., Zeringue, A., & Macdonald, J. R. (2014). Serious Bleeding Events due to Warfarin and Antibiotic Co-prescription in a Cohort of Veterans. *The American Journal of Medicine* , 127, 657-663.
- Lamster, I. B., & Crawford, N. D. (2008). The oral disease burden faced by older adults. In I. B. Lamster, & M. E. Northridge, *Improving oral health for the elderly* (pp. 15-35).
- Lindblad, C. I., Hanlon, J. T., Gross, C. R., Sloane, R. J., Pieper, C. F., Hajjar, E. R., et al. (2006). Clinically important drug-disease interactions and their prevalence in Older Adults. *Clinical Therapeutics* , 28 (8).
- Nash, D. B., Koenig, J. B., & Chatterton, M. L. (2000). Why the Elderly Need Individualized Pharmaceutical Care. *Office of Health Policy and Clinical Outcomes Thomas Jefferson University* . England.
- Nobili, A., Pasina, L., Tettamanti, M., Lucca, U., Riva, E., Garzona, I., et al. (2009). Potentially severe drug interactions in elderly outpatients- Results of an administrative prescription database. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* , 377-386.
- Mallet, L., Spinewine, A., & Huang, A. (2007). Prescribing in Elderly People- The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* , 370.
- Mann, H. J., Steiner, J., & Willet, M. S. (1988). Drug use in the elderly. A position statement of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* , 355-358.
- Matos, M. B., da Silva, M. V., & da Silva, P. S. (2006). Antidepressores. In S. Guimarães , D. Moura, & P. S. da Silva, *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas* (5ª Edição ed., pp. 99-109).
- McGeorge, S. (2011). Practice question- Morbidity. *Nursing older people* , 23 (6), 12.
- Moura, D. (2006). Quimioterapia anti-infecciosa. Mecanismos gerais. In S. Guimarães, D. Moura, & P. S. da Silva, *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*.

- Mort, J. R., Aparasu, R. R., & Baer, R. K. (2006). Interaction Between Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: Review of the Literature. *Pharmacotherapy* , 26 (9), 1307-1313.
- Osswald, W. (2006). Prescrição de medicamentos a idosos. In S. Guimarães, D. Moura, & P. S. da Silva, *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas* (p. 906). Porto.
- Oral and Dental Expert Group. (2012). *Therapeutic Guidelines: Oral and Dental*. Therapeutic Guidelines, Limited.
- Ordem dos Médicos Dentistas. (2007). Principais Grupos Terapêuticos em Medicina Dentária-Controlo da Dor e da Inflamação. In *Simposium Terapêutico Medicina Dentária*.
- Organização Mundial de Saúde. (2004). *www.who.int*. Obtido em 22 de 08 de 2014, de <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>
- Organização Mundial de Saúde. (28 de 03 de 2012). *www.who.int*. Obtido em 18 de 08 de 2014, de *www.who.int*: <http://www.who.int/ageing/about/facts/en/>.
- Organização Mundial de Saúde. (04 de 2002). Obtido em 15 de 08 de 2014, de *www.who.int*: http://www.who.int/ageing/publications/active_ageing/en/
- Penning-Van Beest, J. A., Koerselman, J., & Herings, M. C. (2007). Risk of major bleeding during concomitant use of antibiotic drugs and coumarin anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* , 6, 284-290.
- Pleuvry, B. J. (2006). Drug interactions. (Elsevier, Ed.) *The Foundation Years* , 2 (5).
- Swanlund, S. L. (2010). Successful cardiovascular medication management processes as perceived by community-dwelling adults over age 74. *Applied nursing research* , 22-29.
- Sajatovic, M., Madhusoodanan, S., & Buckley, P. (2000). Schizophrenia in the Elderly. *CNS Drugs* , 13 (2), 103-115.

- Salgado, M. C., Montenegro, F. L., & Marchini, L. (2013). No Brasil. In F. L. Montenegro, & L. Marchini, *Odontogeriatria- Uma visão gerontológica*. Brasil.
- Santos, A. I. (2012). Acompanhamento Farmacoterapêutico na área de Geriatria. *Faculdade de Ciências da Saúde Universidade Fernando Pessoa*. Porto.
- Santos, F. H., Andrade, V. M., & Bueno, O. F. (2009). Envelhecimento um processo multifactorial. *Psicologia em Estudo*, 14 (1), 3-10.
- Santos, M., & Almeida, A. (2010). Polimedicação no idoso. *Revista Enfermagem de Referência*, 149-162.
- Scully, C., & Wolff, A. (2002). Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, Endodontology*, 94, 57-64.
- Silva, M. V. (2006). Outros quimioterápicos antibacterianos. In S. Guimarães, D. Moura, & P. S. da Silva, *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas* (5ª Edição ed., pp. 718-753).
- Silva, P. S. (2006). Antipsicóticos. In S. Guimarães, D. Moura, & P. S. da Silva, *TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA E SUAS BASES FARMACOLÓGICAS* (pp. 90-98).
- Skaar, D. D., & O'Connor, H. (2011). Potentially serious drug-drug interactions among community dwelling older adult dental patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 112 (2), 153-160.
- Spinewine, A., Schmader, K. E., Barber, N., Carmel, H., Katz, L. L., Swine, C., et al. (2007). Prescribing in elderly people. *Lancet*, 370 (173), 84.
- Stegemann, S., Ecker, F., Maio, M., Kraahs, P., Wohlfart, R., Breitzkreutz, J., et al. (20 de 04 de 2010). Geriatric drug therapy: Neglecting the inevitable majority. *Aging Research Reviews* (9), pp. 384-398.
- Stockley, I. H., & Sweetman, S. C. (2010). Analgesics and NSAIDs. In I. H. Stockley, & S. C. Sweetman, *Stockley's Drug Interactions* (9ª Edição ed., pp. 149-218). Pharmaceutical press.

- Stockley, I. H., & Sweetman, S. C. (2010). Antidiabetics. In I. H. Stockley, *Stockley's Drug Interactions* (9ª Edição ed., pp. 533-591). Pharmaceutical Press.
- Ruoff, G. E. (1998). The Impact of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Hypertension: Alternative Analgesics for Patients at Risk. *Clinical Therapeutics* , 20 (3), 376-387.
- Rajender , A., Baer, R., & Aparasu, A. (2007). Clinically important potential drug-drug interactions in outpatients settings. *Research in Social & Administrative Pharmacy* , 3, 426-437.
- Turnheim, K. (2003). When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Experimental gerontology* (38), 845-853.
- Tavares, J. C. (2006). Analgésicos de acção central e seus antagonistas. In S. Guimarães, D. Moura , & P. S. da Silva, *Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas* (5ª Edição ed., pp. 128-140).
- Teixeira, A. A. (2006). Analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios não esteróides. Antigotosos. In S. Guimarães, D. Moura, & P. S. da Silva.
- Tornio, A., Niemi, M., Neuvonem, P. J., & Backman, J. T. (2012). Drug interactions with oral antidiabetic agents: pharmacokinetics mechanisms and clinical implications. *Trends in Pharmacological Sciences* , 33 (6).
- Tragni, E., Casula, M., Pieri, V., Favato, G., Marcobelli, A., Trotta, M. G., et al. (2013). Prevalence of the Prescription of Potentially Interacting Drugs. *PLOS one* , 8 (10).
- Uva, M. S., Vitorino, P., Roquette, R., Machado , A., & Dias, C. M. (14 de 08 de 2014). Investigação epidemiológica sobre prevalência e incidência de hipertensão arterial na população portuguesa - uma revisão de âmbito. *Revista Portuguesa de Cardiologia* .
- Vandraas, K. F., Spigset, O., & Mahic, M. (2010). Non-steroidal anti-inflammatory drugs: use and co-treatment with potentially interacting medications in the elderly. *European Journal of Clinical Pharmacology* , 66, 823-829.

Vogt-Ferrier, N. (2011). Older patients, multiple comorbidities, polymedication. . . should we treat everything? *European Geriatric Medicine* , 2 (1), 48-51.

ZumBrunnen, T. L., & Jann, M. W. (1998). Drug Interactions with Antipsychotic Agents. *CNS Drugs* , 9 (5), 381-4901