



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

TERAPIAS APLICADAS EM MEDICINA DENTÁRIA

Trabalho submetido por
João Luís de Matos Simões Lança Guerreiro
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2016



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

TERAPIAS APLICADAS EM MEDICINA DENTÁRIA

Trabalho submetido por
João Luís de Matos Simões Lança Guerreiro
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professor Doutor Martins dos Santos

novembro de 2016

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todos que me acompanharam durante esta estadia no Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz.

A todos os professores que acreditaram em mim

Ao meu orientador, Professor Doutor José Martins dos Santos, por toda a paciência que demonstrou.

Aos meus amigos, pela ajuda disponibilizada nos meus piores momentos.

À minha irmã e à minha tia, por toda a paciência que elas dispõem e pela ajuda fornecida na revisão deste trabalho.

Aos meus pais, Maria Alexandra e José Luís, por todo o apoio que me deram.

Resumo

Introdução: Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a medicina dentária contribui bastante para a prescrição de antibióticos a nível mundial e, tendo em conta o número crescente de resistências, é necessário um controlo restrito sobre os casos clínicos onde a antibioterapia têm benefício clínico.

Corpo do trabalho: São poucas as situações clínicas onde existe benefício terapêutico de antibioterapia, portanto a sua prescrição permanece dúbia. As patologias em que foram confirmadas uma causa microbiologia, e que a antibioterapia trás benefício clínico, são: periodontite, infeções agudas (abcessos) da pulpa/periapicais, celulite facial, infeções dos tecidos profundos da cabeça e pescoço, osteomielite, gengivite ulcerativa necrosante e pericoronarite. O procedimento dentário, em muitos casos, revela-se suficiente para anular o benefício clínico da prescrição terapêutica. A terapia analgésica é prescrita após procedimentos cirúrgicos devido ao trauma que causa. As patologias odontogénicas são únicas pois existe uma forte componente inflamatória associada, assim a terapia analgésica tem como objetivo minimizar os efeitos inflamatórios. Uma correta aplicação da terapêutica deve ser definida por *guidelines* específicas: os medicamentos a ser utilizados em cada patologia; a sua respetiva posologia; e duração do tratamento.

Conclusão: As antibioterapias mais aplicadas em medicina dentária são: amoxicilina, quer associada a ácido clavulânico ou, a metronidazol, clindamicina e azitromicina. As terapias analgésicas mais comuns são: paracetamol quer associado a ibuprofeno, a naproxeno, ou a etoricoxib. Caso seja necessário uma analgesia mais potente, utiliza-se codeína ou oxicodona.

Palavras-chave: *Guidelines*; Antibioterapia; Terapia analgésica; Prescrição em medicina dentária.

Introduction: According to data from World Health Organization, dental medicine greatly contributes to the worldwide prescription of antibiotics and, given the increasing number of resistance, it is necessary to have a stricter control on clinical cases where antibiotics are of clinical benefit.

Body: There are few clinical situations where there is therapeutic benefit with antibiotic therapy, therefore its prescription remains dubious. The pathologies in which microbiological cause has been confirmed and that antibiotherapy proves to be a benefit are: periodontitis, acute pulpal/periapical infections (abscess), facial cellulitis, deep tissue infections of the head and neck, osteomyelitis, necrotizing ulcerative gingivitis and pericoronitis. The dental procedure, in many cases, proves sufficient to negate the clinical benefit of therapeutic prescription. Analgesic therapy is prescribed after surgical procedures because of the trauma it produces. Odontogenic pathologies are unique because they are associated with a strong inflammatory component, so analgesic therapy aims to minimize inflammatory effects. A correct application of the therapy should be defined by specific guidelines: the medicines to be used in each pathology; their dosage; and duration of treatment.

Conclusion: The most prescribed antibiotherapies in dental medicine are: amoxicillin, either associated with clavulanic acid or metronidazole, clindamycin and azithromycin. The commonly used analgesic therapies are: paracetamol, whether associated with ibuprofen, naproxen, or etoricoxib. If more analgesia is needed, codeine or oxycodone can be prescribed.

Keywords: Guidelines; Antibiotherapy; Analgesic therapy; Prescription in dental medicine.

Índice Geral

Resumo	1
Abstract.....	3
Índice de figuras	7
Índice de gráficos.....	9
Lista de Abreviaturas e siglas	11
I. Introdução	13
II. Patologias Dentarias e suas terapêuticas	15
IIa. Antibióticos	15
a1 Definição e princípios gerais	15
a2 Microbiologia das infeções orais.....	16
a3 Antibióticos orais utilizados em medicina dentária	18
IIb. Analgésicos e Antipiréticos.....	24
b1 Definição	24
b2 Analgésicos opióides.....	26
b3 Analgésicos não opióides.....	28
III. Terapias prescritas em Medicina Dentária	35
IIIa. Antibioterapias aplicadas em patologias dentária	35
IIIb. Profilaxia antibiótica em cirurgias dentárias.....	42
IIIc. Terapia Analgésica aplicada em patologias dentárias.....	46
IV. Terapêuticas em situações específicas	49
IVa. Crianças.....	49
IVb. Idosos.....	51
IVc. Gravidas e Lactentes	53
V. Perspetivas para o futuro	65
VI. Conclusão	67

VII. Bibliografia.....	69
-------------------------------	-----------

Anexos

Índice de Figuras

Figura 1: Categorias de antibioterapia vs. progressão da doença.....15

Figura 2: Árvore de decisão para escolha da terapia da dor em patologia oral.....48

Índice de Tabelas

Tabela 1: Género dos microrganismos isolados na cavidade oral.....	17
Tabela 2: Classificação química dos analgésicos não opióides mais utilizados.....	29
Tabela 3: Reações adversas comuns nos AINE.....	30
Tabela 4 Antibioterapia mais comum e suas respectivas doses médias.....	36
Tabela 5: Guidelines de antibioterapia da FPDG	41
Tabela 6: Guidelines da AAC para profilaxia antibiótica para EI.....	44
Tabela 7: Regimes terapêuticos de profilaxia recomendados pela AAC	45
Tabela 8: Analgésicos mais utilizados em patologia oral.....	47
Tabela 9: Fórmulas para cálculo da dose pediátrica.....	49
Tabela 10: Fármacos contraindicados em crianças	50
Tabela 11: Alterações fisiológicas em grávidas	54
Tabela 12: Categorias de risco em gravidez da FDA	55
Tabela 13: Categoria de risco da FDA dos fármacos utilizados em medicina dentária ..	56
Tabela 14: Novas secções narrativas para grávidas da FDA.....	57

Lista de abreviaturas

AAC- Associação Americana do Coração

AINE- Anti-inflamatório não esteroide

COX- Ciclo-oxigenase

DGS- Direção Geral da Saúde

EI- Endocardite infecciosa

OMS- Organização Mundial de Saúde

I. Introdução

Em todas as áreas da medicina, naturalmente também a medicina dentária, aliada à investigação efetuada neste domínio, teve e terá necessidade de ajustar a utilização de fármacos, nomeadamente antibióticos e analgésicos, na sua prática clínica.

Concomitantemente a crescente resistência aos antimicrobianos passou a constituir outro aspeto a ponderar nas situações clínicas dúbias, quanto à necessidade de tratamento adjuvante. Tal como é dito por Dar-Odeh, Abu-Hammad, Al-Omiri, Khraisat & Shehabi, 2010 a Medicina moderna permitiu a diminuição da propagação de diversas doenças de origem infecciosas no entanto, simultaneamente, verificou-se um aumento da virulência dos microrganismos e o aparecimento de multirresistências aos antimicrobianos de 1ª linha (Dar-Odeh et al., 2010).

Os antibióticos são utilizados por profissionais de saúde, desde o tempo da sua descoberta e é comum a prescrição pelos dentistas em certas doenças de origem oro-facial (Poveda Roda, Bagan, Sanchis Bielsa & Carbonell Pastor, 2007).

Visto que a maioria das doenças oro-faciais têm origem odontogénica, a utilização de antimicrobianos tornou-se algo comum no consultório dentário (Ramu & Padmanabhan, 2012). De toda a antibioterapia mundial prescrita prevê-se que os dentistas contribuam em 7-11% (Dar-Odeh et al., 2010).

Um estudo recente verificou que a 2ª maior prescrição de antibióticos é para fins orofaciais, tornando os dentistas, um dos profissionais que mais prescrevem antibioterapia (Marra, George, Chong, Sutherland & Patrick, 2016).

Os estudos acima referidos, são reveladores da importância dos antibióticos em medicina dentária. Na maioria das situações clínicas, surgem como um adjuvante do tratamento a efetuar. Mediante a avaliação do caso clínico, podem ser utilizados de forma profilática e/ou empírica, ou seja, antes de qualquer intervenção ou de forma peri ou pós intervenção, com o intuito de tratar processos inflamatórios locais e impedir o desenvolvimento de bacteriémia .

Como adjuvante ou como tratamento efetivo, é de extrema importância uma correta e adequada prescrição. Palmer, Pealing, Ireland & Martin (2000) salienta que a inexistência de *guidelines* específicas promove uma má prescrição da antibioterapia pelos dentistas, tornando-se assim prioritário a existência de tais guias terapêuticos.

Atualmente mediante a resseção económica que se vive a nível mundial, é vital que a terapia aplicada à medicina dentária caminhe para a prática de tratamentos cada vez mais efetivos, no sentido de diminuir a morbilidade e os custos inerentes, pois o impacto destes custos é indiscutível.

Segundo a OMS as doenças orais são a quarta doença mais cara de se tratar, na União europeia foi estimado um gasto de cerca de 79 biliões de euros e nos Estados Unidos da América um gasto de 110 biliões de dólares (FDI World Dental Federation, 2015)

Este trabalho foi desenvolvido com o objetivo de procurar *guidelines* para os regimes farmacoterapêuticos aplicados em medicina dentária.

II. Patologia Dentária e suas terapêuticas

Ila Antibióticos

a1 Definição e princípios gerais

Os antibióticos são moléculas que se ligam a proteínas específicas, que são fundamentais para a função normal bacteriana, levando à apoptose (Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011). As proteínas alvo dos antibióticos não são comuns a todas as bactérias, assim este grupo terapêutico apresenta um efeito antibiótico seletivo. Os antibióticos podem então ser classificados consoante a classe, o espectro dos microrganismos alvo, o mecanismo de ação e a sua estrutura química (Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011).

Na escolha de um regime terapêutico dever-se-à ter em consideração (Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011):

- Os microrganismos prováveis;
- Se existe penetração no local da infeção;
- Se existe uma concentração mínima inibitória no local alvo.

A antibioterapia tem diferentes objetivos, de acordo com a altura em que se prescreve. O esquema é representativo dos diferentes objetivos da antibioterapia que é prescrita de acordo com a situação clínica.

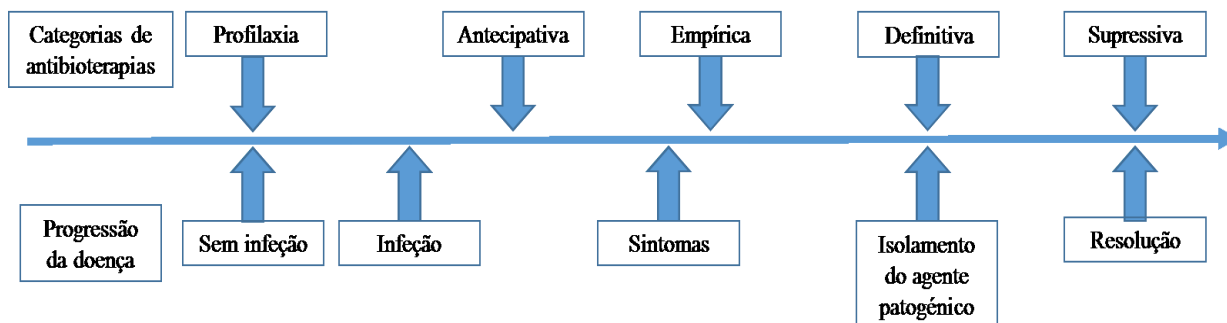


Figura 3: Categorias de antibioterapia vs. Progressão da doença (adaptada de Brunton, L. L., Chabner, B., & Knollmann, 2011)

As terapias mais utilizadas em medicina dentária são as empíricas e as profiláticas, relativamente às terapias definitivas normalmente necessitam de internamento hospitalar, pois não é rotina fazer-se exames do exsudato (Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010).

A terapêutica profilática tem como objetivo a prevenção de patologias em pessoas com potencial para as desenvolver ou que tem evidência de uma infeção [p.e: profilaxia da endocardite infecciosa (EI)]. A terapêutica empírica baseia-se nos agentes patogénicos mais prováveis, sendo a terapêutica escolhida a partir de dados da literatura mais recente (p.e tratamento de infeções odontogénicas agudas). A terapêutica definitiva é prescrita após a realização de um exame ao exsudato, permitindo identificar qual o agente etiológico, e a partir desses resultados, definir a terapêutica mais efetiva (Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011).

a2 Microbiologia das infeções orais

As infeções orofaciais são específicas, devido ao fácil acesso cirúrgico, revelando-se, muitas vezes, suficiente no seu tratamento. Os microrganismos existentes na flora oral são oportunistas, no entanto, na presença de alterações sistémicas (trauma, necrose, imunossupressão, entre outros), podem levar a formação de uma infeção (Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010).

Os microrganismos mais comuns em infeções odontogénicas estão descritos na tabela nº 1.

Tabela 15: Género dos microrganismos isolados na cavidade oral (baseado de Gendron, Grenier & Maheu-Robert, 2000; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010)

	Estritamente anaeróbios		Anaeróbios facultativos	
	Gram positivo	Gram negativo	Gram positivo	Gram negativo
Bacilos	<i>Eubacterium</i>	<i>Porphyromonas</i>	<i>Corynebacterium</i>	<i>Eikenella</i> *
	<i>Propionibacterium</i>	*	<i>Actinomyces</i>	<i>Capnocytophaga</i>
	<i>Lactobacillus</i>	<i>Prevotella</i> *	<i>Rothia</i>	
	<i>Actinomyces</i> *	<i>Fusobacterium</i> *	<i>Lactobacillus</i>	<i>Aggregatibacter</i>
	<i>Arachnia</i>	<i>Mitsuokella</i>		<i>Haemophilus</i>
		<i>Selenomonas</i>		
Cocos		<i>Campylobacter</i>		
		<i>Treponema</i> *		
		<i>Bacteroides</i>		
	<i>Peptostreptococcus</i> *	<i>Veillonella</i> *	<i>Streptococcus</i> *	<i>Neisseria</i>
			<i>Staphylococcus</i>	<i>Branhamella</i>
			<i>Enterococcus</i>	

*apresentam maior patogenicidade

Verifica-se que as infeções orofaciais são causadas por vários microrganismos, na maioria, anaeróbios gram negativos (Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010).

A literatura define apenas certas infeções orais com causa microbiológica e com necessidade de antibioterapia, sendo elas as seguintes: celulite facial aguda, infeções da pulpa, abscessos periodontais, gengivite aguda necrotizante, pericoronarite, osteomielite e fascíte necrosante (Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010).

O abscesso periodontal é caracterizada por uma lesão purulenta no lado da gengiva, da respetiva bolsa periodontal. A sua flora é bastante semelhante à da periodontite. A flora predominante é *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nuclearum*, *A. actinomycetemcomitans*, *C. rectum*, *P. melaninogenicus* e *T. denticola* (Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A., & Neidle, 2010).

A gengivite aguda necrosante é uma infecção da gengiva caracterizada por uma evolução rápida dos sintomas semelhantes ao da periodontite e com manifestação de dor. Os microrganismos isolados são *Treponema*, *Fusobacterium*, *Selenomonas* e *P. intermedia* (Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010).

A pericoronarite é uma mistura de microrganismos presentes na periodontite e gengivite. Os predominantes são *Stomatococcus*, *Rothia dentocariosa*, *A. naeslundii*, *A. tophaga*, *Corynebacterium*, *Bifidobacterium* e *Treponema* (Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010).

A osteomielite é uma infecção inflamatória que provoca a destruição do osso. Devido a multiplicidade de microrganismos é impreterível realizar uma cultura e, partindo dos resultados, determinar o regime terapêutico. Os microrganismos normalmente isolados são *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. aureus* e *P. aeruginosa* (Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A., & Neidle, 2010).

A fascite necrosante é um infecção que envolve tecidos do pescoço, abdómen e peritoneu, da qual os abscessos periapicais são a causa mais comum. Os microrganismos *Fusobacterium*, *Treponema*, *Prevotella* e *Streptococcus* são os mais comuns (George et al., 2016; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A., & Neidle, 2010).

a3 Antibióticos orais utilizados em medicina dentária.

Tendo em conta os dados microbiológicos consegue-se delimitar os antibióticos orais a ser utilizados, dos quais a amoxicilina, ácido clavulânico, clindamicina, metronidazol e azitromicina apresentam uma farmacocinética desejável. (Brescó-Salinas, Costa-Riu, Berini-Aytés & Gay-Escoda, 2006). As tetraciclina (doxicilina) tem uma maior utilização devido ao seu potencial anti-inflamatório do que antimicrobiano (Preshaw et al., 2004).

Amoxicilina (Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011; Tancawan et al. 2015; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010)

Pertence ao grupo terapêutico das penicilinas. É utilizada como primeira linha para o tratamento de infeções de bactérias gram negativo, como, *Streptococcus viridans*, *Peptostreptococcus*, *E. corrodens*, *F. nucleatum*, *A. israelii*, *Clostridium tetani*, *C. perfringens*, *Leptotrichia buccalis*, *Neisseria*, *Prevotella* e *Porphyromonas*.

Absorção: Apresenta uma boa biodisponibilidade oral, cerca de 75 a 90%, devido a sua resistência à secreção gástrica. Atinge um pico de concentração plasmática passado 2 horas e a comida não interfere com a sua absorção.

Metabolização: É pouco metabolizado, cerca de 15 a 33%

Distribuição: Apresenta uma distribuição por todos os tecidos, podendo até passar para o leite e para o líquido cefalorraquidiano. Apresenta uma baixa taxa de ligação a proteínas plasmáticas (17 a 20%).

Eliminação: Tem uma excreção maioritariamente renal. Tem um baixo tempo de semivida, aproximadamente 0,7 a 1,4 horas.

Tem uma utilização terapêutica em vários tipos de infeções não complicadas como infeções respiratórias do trato superior e infeções do trato urinário. Em medicina dentária é utilizado como primeira linha na maioria das infeções, considerando o seu vantajoso perfil farmacocinético (boa absorção oral, boa penetração tecidular e largo espectro de ação).

Apresenta efeitos adversos comuns aos antibióticos de espectro alargado, como a diarreia. Existe também a possibilidade de ocorrência de icterícia colestática. Este efeito pode ser potenciado em terapias de associação de amoxicilina e ácido clavulânico. A presença da condição miastenia gravis, insuficiência renal ou a toma de poupadores de potássio, concomitantemente com a toma de elevadas doses de amoxicilina, podem levar ao aumento dos níveis séricos de potássio e sódio.

Ácido clavulânico (Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011; Tancawan et al. 2015; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010)

Pertence ao grupo dos inibidores das β -lactamases. Estes são efetivos contra β -lactamases codificadas por plasmídeos como *S. aureus* resistentes à meticilina, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae* e todos os anaeróbios, no entanto eles são inefetivos contra β -lactamases codificadas por cromossomas como *Bacteroides*, *Enterobacterium*, *P. aeruginosa*, *Morganella morganii* e *S. marcescens*.

É o único fármaco do grupo com absorção oral e, em formulações orais, costuma ser associado a amoxicilina. Apresenta uma farmacocinética semelhante à da amoxicilina, permitindo uma coadministração.

Clindamicina (Addy & Martin, 2005; Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010)

Pertence ao grupo terapêutico das lincosamidas. Tem um elevado espectro de ação que engloba muitos microrganismos isolados de patologias orais. Apresenta uma eficácia terapêutica contra muitos anaeróbios e anaeróbios facultivos, quer gram positivo, tais como *S. pneumoniae*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* do grupo A, B, C e D e *streptococcus bovis*, quer gram negativo, como os *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Veillonella*, *Peptostreptococcus*, *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Clostridium* (excepto *C. difficile*), *Propionibacterium*. Poderá existir uma resistência adquirida, considerando que o local de ligação das lincosamidas é semelhante ao dos macrólidos.

Absorção: É completamente absorvida pela via oral, obtendo-se um pico de concentração passado 1 hora. A presença de comida não altera a absorção do fármaco.

Metabolização: É bastante metabolizada, considerando que apenas 10% do fármaco é excretado inalterado. É metabolizada em N-dimetilclindamina, sendo este um metabolito inativo, e sulfóxido de clindamicina.

Distribuição: Tem uma boa taxa de distribuição pelos tecidos, obtendo-se uma elevada concentração nos ossos. Tem uma alta taxa de ligação as proteínas plasmáticas (90%) e apresenta a particularidade de acumulação de fármaco em abscessos.

Eliminação: A excreção do fármaco é feita por via renal e hepática, 20% é excretado pela urina e o restante pelo fígado. Apresenta um tempo de semivida de 2 a 3 horas.

É utilizada no tratamento de infeções da pele e tecidos moles, infeções do trato respiratório, toxoplasmose e infeções do trato genital. Em medicina dentária confirmou-se que apresenta efeitos terapêuticos semelhantes à da penicilina, passando assim a ser considerado de segunda linha.

O efeito adverso mais preocupante é a colite pseudomembranosa, considerando que o fármaco continua a ter concentrações terapêuticas no intestino durante duas semanas após acabar o regime terapêutico, no entanto, foi verificado que outros antibióticos de largo espectro como ampicilina e dicloxacilina têm uma maior incidência de colite pseudomembranosa comparativamente com a clindamicina.

Existem interações com relaxantes musculares não despolarizantes e é contraindicada em pacientes alérgicos à clindamicina e em combinação com a terapêutica descrita.

Metronidazol (Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010; Zandbergen, Else Slot, Niederman & Van der Weijden, 2016)

Pertence ao grupo terapêutico dos nitroimidazóis. A sua atividade microbiológica foi descoberta quando se verificou a diminuição dos sintomas da gengivite ulcerativa necrosante numa mulher a ser tratada para a tricomoniase. Tem eficácia terapêutica contra muitos anaeróbios como *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* e *Clostridium*.

Absorção: Tem uma boa absorção oral apresentando concentrações plasmáticas semelhantes quer em oral ou parentérica. A comida pode alterar o ritmo em que é absorvido, no entanto não altera a quantidade.

Metabolização: É bastante metabolizado, sendo transformado em cinco metabolitos menos ativos que o metronidazol.

Distribuição: Tem uma baixa taxa de ligação às proteínas plasmáticas, cerca de 20%. Não consegue ultrapassar a placenta, mas apresenta uma elevada penetração nos outros tecidos e fluidos, incluindo leite e líquido cefalorraquidiano.

Eliminação: É realizada por via renal e hepática, sendo maioritariamente renal. Tem um tempo de semivida de 8 horas.

Não existe necessidade de alteração de dosagem em insuficientes renais no entanto o oposto verifica-se em insuficientes hepáticos.

O metronidazol é utilizado em infeções anaeróbicas, infeções do sistema nervoso central, vaginose bacteriana, infeções por protozoários e *H. pylori*, e no tratamento de colite pseudomembranosa.

Em medicina dentária pode ser utilizado como terapia adjuvante da gengivite ulcerativa necrosante, periodontite crónica e periodontite agressiva. A sua associação com amoxicilina pode aumentar o seu efeito contra a *A. Actinomycetemcomitans*.

O metronidazol pode causar neutropénia reversível, disgeusia, alteração da cor da urina, urticária, náuseas e vômitos.

Pode provocar várias interações, o aumento da concentração plasmática de lítio, a diminuição da clearance de fenitoína e o aumento dos níveis sanguíneos de varfarina.

Azitromicina (Addy & Martin, 2004; Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011; Lai, Ho, Jain & Walters, 2011; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010)

Pertence ao grupo terapêutico dos macrólidos. Tem eficácia terapêutica contra *H. ducreyi*, *L. pneumophila*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium avium*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *M. pneumoniae*, *B. pertussis*, *Singella*, *B. henselae*, *B. quintana*. Os microrganismos geralmente resistentes são *H. influenzae*, *Peptostreptococcus*, *A. Actinomycetemcomitans*, *Pasteurella*, *Fusobacterium*, *Mycobacterium tuberculosis*, e *Enterobacteriaceae*. Em relação aos outros fármacos do grupo, a azitromicina apresenta uma melhor farmacocinética e uma maior eficácia contra anaeróbios gram negativos.

Absorção: Apresenta uma baixa biodisponibilidade oral, cerca de 40 a 50%. Não deve ser administrado com comida, aconselhando-se a toma 1 a 2h antes da refeição. Antiácidos, como hidróxido de alumínio e magnésio, diminuem o pico de concentração máxima no sangue, mas não alteram a biodisponibilidade.

Metabolização: Não sofre efeito de 1ª passagem.

Distribuição: Apresenta uma elevada distribuição por todos os tecidos e uma elevada concentração nestes mesmos, resultando numa concentração maior que a do sangue. Apresenta uma taxa de ligação as proteínas plasmáticas baixa, a qual é menor em concentrações mais elevadas.

Eliminação: O tempo de semivida da azitromicina é de 40 a 68h devido à sua elevada concentração nos tecidos. A sua principal via de excreção é a hepática, sendo apenas 12% excretado pela via renal, assim irá necessitar de ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática.

A azitromicina tem uso terapêutico em infeções do trato respiratório superior e inferior como pneumonias e bronquite crónica, infeções da pele e tecidos moles, otites, sinusites, faringite e amigdalites. Em medicina dentária o seu uso é recomendado apenas

em infecções orais ligeiras, principalmente quando não é possível a prescrição de penicilinas.

Apresenta poucas interações com outros fármacos comparativamente com outros do mesmo grupo, sendo as mais importantes as seguintes: aumento da concentração plasmática de fármacos digitálicos; aumento do potencial anticoagulante da varfarina; aumento da nefrotoxicidade e neurotoxicidade das ciclosporinas; e aumento do efeito das benzodiazepinas. São contraindicados em pessoas alérgicas à azitromicina e em combinação com fármacos que possam induzir torsade de pointes.

Doxiciclina (Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011; Caton & Ryan, 2011; Emingil et al., 2004; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010)

Pertence ao grupo terapêutico das tetraciclinas. É considerado um antibiótico de largo espectro devido a sua eficácia contra aeróbicos e anaeróbicos gram positivo e negativo. É eficaz contra *Rickettsia*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Actinomyces*, e alguns protozoários. As tetraciclinas apresentam um efeito adverso relacionado com a medicina dentária, verificando-se que uma concentração elevada nos dentes pode afetar o seu crescimento e provocar hipoplasia do esmalte, sendo responsável por provocar uma cor acastanhada dos dentes. A doxiciclina, comparativamente aos outros fármacos do grupo, apresenta uma menor incidência de efeitos adversos e, por isso, é a recomendada.

Absorção: Tem uma boa biodisponibilidade a nível oral (95%), no entanto, pode ser diminuída com o uso de anti ácidos e no consumo de produtos à base de leite que aumentam o pH do estômago.

Metabolização: Tem uma elevada metabolização hepática, encontrando-se em concentrações 5 a 30 vezes superiores a concentração sanguínea. Após ser excretado pela biliar, poderá ser parcialmente reabsorvido.

Distribuição: Tem uma elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas, cerca de 95%. Tem uma boa capacidade de penetração nos tecidos, sendo armazenado no fígado, baço, medula, osso e dentina. A doxiciclina fixa-se nos ossos, reagindo com o cálcio e formando um composto inativo. É capaz de ultrapassar a placenta e ser excretado no leite, por isso, é contraindicado em grávidas.

Eliminação: A doxiciclina e a minociclina comparativamente às outras tetraciclinas, são as que têm maior excreção hepática, enquanto as outras são maioritariamente renais, assim não necessitam de ajuste de dose em insuficientes renais. Têm um tempo de semivida que varia de 15 a 25 horas.

As tetraciclinas são utilizadas no tratamento de acne, malária, pneumonias, conjuntivites, peste e brucelose. No entanto, não deve ser considerado tratamento de 1ª linha devido às resistências existentes. Em medicina dentária é utilizada no tratamento de periodontite agressiva, visto que o principal agente patogénico é o *A. actinomycetemcomitans*. Novos estudos têm emergido devido a descoberta do potencial anti-inflamatório e inibidor das metaloproteinases da doxiciclina em dosagens subclínicas. Este tratamento, a longo prazo, e associado a tratamento mecânico, tem demonstrado resultados excelentes no controlo e minimização das infeções periodontais. A inibição provocada por baixas dosagens de tetraciclinas podem levar ao surgimento de alterações a *guidelines* a nível mundial.

A doxiciclina é contraindicada em crianças de idade inferior a 8 anos, em casos de alergia, durante a gravidez, durante a lactação e em pacientes sensíveis a sulfito.

Iib. Analgésicos no controlo da dor em medicina dentária

b1 Definição

A dor pode ser considerada uma das principais causas do adiamento do tratamento dentário, uma vez que a maioria dos tratamentos causam trauma e consequentemente dor. A dor pós-operatória pode ter consequências negativas em termos físicos e psicológicos, visto que pode impedir certas atividades da rotina diária das pessoas, como a mastigação (Jayadev et al., 2014; Poveda Roda, Vicente Bagán, Jiménez Soriano & Gallud Romero, 2007).

Hoje em dia sabe-se que a dor pode ser controlada utilizando métodos agressivos, isto é, utilizando analgésicos locais e sistémicos, mas tendo em conta a característica subjetiva desta mesma, o tratamento ineficaz da dor continua a ser um problema significativo. De modo a evitar tais situações é necessária uma correta avaliação da dor e um conhecimento aprofundado sobre o controlo da mesma em procedimentos dentários (Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010).

Tendo em conta os conhecimentos de psicopatologia, a dor pode-se subdividir em duas categorias:

- Dor nociceptiva, resultante de ativação dos recetores nociceptivos por calor, um químico ou uma componente mecânica;
- Dor neuropática, resultante de uma atividade somatossensorial anormal do sistema nervoso (Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A., & Neidle, 2010).

Tendo em conta a origem, a dor nociceptiva pode ser classificada em somática ou visceral. A dor nociceptiva somática resulta de condições patológicas da pele, músculos, fáscia e ossos, verificando-se uma dor focalizada, sendo um exemplo a dor provocada por traumas causados por tratamentos dentários. A dor nociceptiva visceral não é localizada e envolve patologias em tecidos profundos por exemplo angina de peito (Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010).

A dor também pode ser categorizada, tendo em conta a sua duração, em aguda ou crónica. A dor aguda é de início recente, tem causa conhecida, responde bem a terapêutica farmacológica e tem uma duração limitada. A dor crónica tem uma duração superior a 3 meses e caracteriza-se pela inexistência de manifestações comuns à dor aguda, visto que existe uma adaptação do corpo à dor persistente (Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010).

Na seleção de um regime analgésico é necessário ter em consideração certas informações sendo as mais importantes: a causa, a severidade da dor e o historial clínico do paciente (Hargreaves & Abbott, 2005; Poveda Roda, Vicente Bagán, et al., 2007).

Em medicina dentária a causa mais comum da dor é o procedimento cirúrgico e a sua severidade pode ser antecipada a partir da experiência do médico. Em relação ao historial clínico deve-se analisar condições antigas que possam ter exigido terapêutica analgésica, podendo-se assim evitar terapias ineficazes (Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010).

Consoante o seu mecanismo analgésico, estes podem ser classificados em:

- Analgésicos opióides, derivados a partir do opio derivado da papoila *Papaver somiferum*;
- Analgésicos não opióides, englobando os anti inflamatórios não esteroides (AINE) e o paracetamol (Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011).

b2 Analgésicos opiáceos

Os analgésicos opióides foram descobertos a partir do uso terapêutico do ópio, sendo os primeiros fármacos extraídos a morfina e a codeína. A partir da morfina desenvolveram-se fármacos semissintéticos e sintéticos (Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011).

Todos apresentam um mecanismo de ação semelhante, ligando-se aos recetores opióides no sistema nervoso central e periférico, produzindo uma analgesia efetiva, mas tendo em conta a marcante componente inflamatória presente na maioria das patologias orais, não se consideram fármacos de primeira linha para o tratamento da dor em medicina dentária (Titsas & Ferguson, 2002).

Os opiáceos apresentam uma característica que muitas vezes limita o seu uso terapêutico que é a dependência física e psicologia, podendo ser classificados consoante o seu potencial para provocar dependência. As manifestações clínicas da síndrome de abstinência são a midríase, disforia, ansiedade e depressão. Quanto maior a dose e a duração da terapêutica, maior será o risco de desenvolvimento de dependência, portanto o uso em dor crónica é normalmente desaconselhado (Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011).

Os opiáceos utilizados em medicina dentária devem ter boa biodisponibilidade por administração oral, os mais comuns são a codeína, hidrocodona e oxicodona. Eles são prescritos somente para o tratamento da dor e são particularmente úteis quando existe necessidade de uma maior analgesia. Estes opiáceos assemelham-se à morfina considerando que a sua farmacodinâmica e farmacocinética é semelhante (Titsas & Ferguson, 2002; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010).

Em termos farmacocinéticos a morfina apresenta uma modesta absorção a nível gastrointestinal e, comparativamente com a parental apresenta um menor efeito. Em preparações orais a biodisponibilidade da morfina é de 25%. A codeína, a oxicodona e a hidrocodona apresentam uma maior absorção comparativamente a morfina conferindo assim uma mais-valia em medicina dentária (Brunton, L. L., Chabner, B., & Knollmann, 2011; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A., & Neidle, 2010).

A metabolização da morfina é uma das causas da sua baixa biodisponibilidade oral, sendo muito afetada pelo efeito de primeira passagem no fígado. A codeína apresenta um efeito analgésico menos potente pois apenas 10% do fármaco absorvido é metabolizado em morfina. A oxicodona apesar de ser portador da mesma alteração da codeína, apresentam um efeito analgésico maior que morfina, considerando-se, em casos onde é necessário uma maior analgesia, o fármaco de eleição (Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010).

Quanto a distribuição, um terço da morfina no sangue é ligada a proteínas plasmáticas e não persiste nos tecidos. A oxicodona apresenta uma ligação as proteínas maior que a morfina. Em idosos é recomendado prescrever doses menores de morfina por apresentarem um volume de distribuição menor (Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011; Vuyk, 2003; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010).

A excreção da morfina é maioritariamente renal mas pode também ser encontrada na biliar e nas fezes. Apresenta um tempo de semivida de aproximadamente 2 horas, comparativamente, à codeína e oxicodona que apresentam um tempo de semivida de 2-4h (Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010).

A codeína é classificada como um opióide fraco, no entanto, dentro do grupo terapêutico é o mais indicado para o tratamento da dor em ambulatório devido a sua elevada eficácia oral, providenciando uma analgesia significativa, e por poder ser administrado durante longos períodos sem existir risco de dependência (Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010).

Os efeitos adversos mais comuns verificados em opiáceos são: depressão respiratória, euforia, miose, sedação, alucinações e diminuição das contrações peristáltica. Deste modo a associação de antagonistas dos opióides (naloxona) com um medicamento opiáceo (oxicodona) pode ser utilizada para evitar tais complicações (Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010).

Existem interações entre opióides e depressores do sistema nervoso central, neurolépticos, anestésicos locais, antidepressivos tricíclicos e anticoagulantes orais, no entanto não existe interesse clínico quando estes são de administração oral. (Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010).

b3 Analgésicos não opióides

Este grupo terapêutico engloba os fármacos utilizados para a inibição da componente inflamatória da dor, principalmente em dor aguda resultante de variados procedimentos cirúrgicos dentários. Estes são normalmente controlados pelo uso de AINE e paracetamol, que têm um importante papel na diminuição sintomática da inflamação (Poveda Roda, Vicente Bagán, et al. 2007).

A inflamação é normalmente ligada à presença de uma patologia, mas esta apresenta uma função homeostática, limitando a destruição tecidular e iniciando a sua reconstituição. No entanto, uma inflamação excessiva poderá ter efeitos negativos no paciente, como é o caso da artrite reumatoide (Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010).

Tabela 16: Classificação química dos analgésicos não opióides mais utilizados (adaptado de Brunton, L. L.; Chabner, Bruce; Knollmann, 2011)

AINE					
Derivados do ácido salicílico	Derivados do ácido acético	Derivados do ácido propanoico	Derivados do ácido enólico	Derivados de ácido fenâmico	Outros
Aspirina	Indometacina	Naproxeno	Piroxicam	Ácido	Celecoxib
Difusinal	Etodolac	Ibuprofeno	Fenilbutazona	mefenâmico	Valdecoxib
	Diclofenac			Ácido	Rofecoxib
				meclofenâmico	Etoricoxib
					Paracetamol

Com exceção do paracetamol, o efeito analgésico verificado nos AINE está relacionado com o seu mecanismo de ação, a inibição das ciclooxigenases (COX). Existem dois subtipos de COX, COX-1 e COX-2. A inibição da COX-2 é verificada pela literatura como a ação analgésica, antipirética e anti inflamatória dos AINE, sendo que a inibição da COX-1 traz efeitos adversos não desejáveis, como os efeitos gastrointestinais. Todos os AINE inibidores seletivos da COX-2 (celecoxib, valdecoxib, etoricoxib) não possuem atividade inibitória da COX-1, assim estes são os únicos recomendados caso existam complicações gastrointestinais (Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010).

As reações adversas são semelhantes nos AINE visto que apresentam semelhante mecanismo de ação, descritas na tabela nº 3.

Tabela 17: Reações adversas comuns nos AINE (adaptado de Brunton, L. L.; Chabner, Bruce; Knollmann, 2011)

Sistema	Reações Adversas
Gastrointestinal	Dor abdominal; Náuseas; Diarreia; Anorexia; Úlceras gástricas*; Anemia*; hemorragias gastrointestinais*; Perfuração/obstrução*;
Hematológico	Imibição das plaquetas*; aumento do risco hemorrágico*
Renal	Retenção de água e sódio; Edema; Diminuição da eficácia de anti- hipertensivos e diuréticos; hipercaliemia;
Cardiovascular	Fecho dos ductos arteriosos; enfarte do miocárdio; trombose;
Sistema Nervoso Central	Dor de cabeça; Confusão; Tonturas; Efeitos extrapiramidais;
Útero	Prolongação da gestação;
Hipersensibilidade	Rinite vasomotora; Edema angioneurótico; asma; urticaria; hipotensão;

*efeitos adversos diminuídos em inibidores seletivos da COX-2

Tendo em conta o tema, pretende-se explorar os fármacos com benefício clínico em medicina dentária, sendo estes a aspirina, ibuprofeno, celecoxib, etoricoxib, naproxeno e paracetamol (Jayadev et al., 2014; Poveda Roda, Vicente Bagán, et al., 2007).

Aspirina (Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011; Poveda Roda, Vicente Bagán, et al., 2007; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010)

Absorção: Tem uma rápida absorção oral, maioritariamente pelo intestino delgado. Depende do pH do estômago, verificando-se que quanto maior o pH maior a sua absorção. O pico de concentração plasmática é obtida passado 1 hora após toma.

Metabolização: Pode ser metabolizado na mucosa gastrointestinal e no fígado, originando ácido salicílico.

Distribuição: O fármaco apresenta uma ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 80-90% e uma taxa de distribuição bastante elevada, chegando a todos os tecidos.

Eliminação: A sua eliminação é principalmente a nível renal, sendo dependente da dose administrada e do pH urinário. Tem um tempo de semi-vida de aproximadamente 2 a 3 horas. A sua clearance é reduzida em doentes idosos por apresentarem uma menor capacidade de metabolização.

Usos terapêuticos: utilizada em dor aguda, febre reumática, artrite reumatoide, profilaxia antiagregante e febre, excepto em crianças.

Uso em medicina dentária: É utilizado, tal como os restantes AINE, para o tratamento da inflamação associada a tratamentos cirúrgicos, no entanto, com o aparecimento de novos AINE com uma farmacocinética mais vantajosa, este entrou em desuso.

Ibuprofeno (Bailey, Worthington, & Coulthard, 2014; Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011; Neal M. Davies, 1998; Poveda Roda, Vicente Bagán, et al., 2007; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010)

Foi provado que tinha uma maior eficácia analgésica do que a aspirina, tornando-se o AINE de eleição para o tratamento da dor. Juntamente com o facto de produzir menos efeitos adversos a nível intestinal, tornou-se a terapia de 1ª escolha para muitas *guidelines* farmacológicas. Apresenta um efeito cardiotóxico mais elevado que a aspirina, não devendo ser administrado em pessoas hipertensas.

Absorção: É rapidamente absorvido atingindo um pico de concentração plasmática 15-30 minutos após a sua toma.

Metabolização: É altamente metabolizado (90%) em derivados de hidroxilato e carboxilato que são depois excretados.

Distribuição: Apresenta uma alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas, aproximadamente 99%.

Eliminação: Os seus metabolitos são excretados a nível renal, o tempo de semi-vida varia entre 2 a 4 horas.

Naproxeno (Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011; N M Davies & Anderson, 1997; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010)

Estudos epidemiológicos reportam que este AINE diminui o risco de enfarte do miocárdio por 10%. A aspirina, comparivamente, apresenta uma redução de 20 a 25%. Isto significa que, na presença de fatores de risco cardiovasculares, utiliza-se o naproxeno em detrimento do ibuprofeno.

Absorção: Tem uma boa absorção oral, atingindo um pico de concentração plasmática passado 2 a 4 horas da sua toma. A comida pode alterar o ritmo a que é absorvido, mas não altera a quantidade. A absorção é acelerada com o uso de bicarbonato de sódio mas diminuída com hidróxido de magnésio ou alumínio.

Metabolização: Apenas 30% do fármaco é sujeito a metabolização.

Distribuição: Apresenta, tal como o ibuprofeno, uma elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas (99%), exceto nos idosos. Nos jovens apresenta um tempo de semivida de 14 horas e nos idosos pode apresentar até 28 horas. Tem a capacidade de passar a placenta.

Eliminação: O fármaco e seus metabolitos são excretados a nível renal. Apresenta também uma excreção ao nível do leite mas apenas é encontrado a 1% da concentração plasmática.

Celecoxib (Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011; N M Davies, McLachlan, Day & Williams, 2000; Poveda Roda, Vicente Bagán, et al., 2007; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010)

Apresenta uma especificidade inibitória para a COX-2, reduzindo em 50 a 60% as complicações gastrointestinais presentes nos restantes AINE tradicionais. Como os tratamentos dentários normalmente exigem um uso analgésico por um curto tempo, não existe vantagem terapêutica no uso deste fármaco, sendo considerado assim por muitos como de 2ª escolha.

Absorção: A biodisponibilidade oral do celecoxib não é conhecida devido à sua baixa solubilidade, mas apresenta um pico de concentração plasmática passado 2 a 4 horas após a toma. A toma do medicamento com uma refeição gordurosa pode levar ao aumento do ritmo a que o fármaco é absorvido. A toma com antiácidos diminui a quantidade absorvida.

Metabolismo: Apresenta uma elevada metabolização hepática. Verificou-se que a CYP2C9 é a principal responsável pela sua metabolização, assim fármacos inibidores desta enzima (fluconazol e metronidazol) podem aumentar substancialmente a concentração máxima da celecoxib no sangue.

Distribuição: O fármaco apresenta uma elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas (97%).

Eliminação: É excretado maioritariamente pela via renal após extensiva metabolização hepática. Tem um tempo de semivida que varia entre 11 a 16 horas.

Estudos verificaram que quanto maior a especificidade para a COX-2 maior será o risco de formação de problemas cardiovasculares, com um aumento da hipertensão e edema. Assim estas são contraindicadas em pessoas com hipertensão não controlada.

Eterocoxib (Malmstrom et al., 2004; Patrignani P., 2003)

Absorção: Apresenta uma elevada taxa de absorção oral, obtendo-se uma biodisponibilidade oral de 100%. Atinge um pico de concentração plasmática passado 1 hora.

Metabolização: Tem uma elevada taxa de metabolização, apenas 1% foi encontrado intacto na urina. É metabolizada pela CYP3A4 sendo diferente de todos os outros AINE (ibuprofeno, celecoxib) que são metabolizados pela CYP2C9.

Distribuição: O fármaco apresenta uma elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas, cerca de 92%, podendo alterar a farmacocinética de outros fármacos, como digoxina e varfarina.

Eliminação: Cerca de 60% do fármaco e seus metabolitos são excretados por via renal. Apresenta um elevado tempo de semivida, aproximadamente, 22 horas.

Estudos confirmaram que o etorocoxib comparativamente ao AINE do mesmo grupo terapêutico, celecoxib, apresentava uma maior analgesia pós operatória em procedimentos dentários, no entanto a *Food and Drug Administration* (FDA) não considera que o etorocoxib apresente uma mais-valia terapêutica comparativamente ao celecoxib, visto que ainda não foi aprovado para uso nos Estados Unidos da América.

Paracetamol (Bailey et al., 2014; Brunton, L. L., Chabner, B., & Knollmann, 2011; Poveda Roda, Vicente Bagán, et al., 2007; Ward & Alexander-Williams, 1999; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A., & Neidle, 2010)

O paracetamol tem um efeito analgésico e antipiréticos semelhantes a aspirina, mas um efeito anti-inflamatório baixo. Ele é considerado terapêutica de primeira linha para o tratamento da dor mas, em condições inflamatórias, é substituído ou associado ao ibuprofeno. Tem uma baixa incidência de efeitos gastrointestinais e apresenta uma boa tolerância, no entanto a sobredosagem pode levar a falência hepática aguda.

Absorção: Tem uma excelente biodisponibilidade oral (93%), obtendo-se um pico de concentração plasmática passado 30 a 60 minutos após a sua toma.

Metabolização: Sofre bastantes alterações pelo fígado, sendo aproximadamente 98% metabolizado.

Distribuição: Tem uma distribuição uniforme por todos os tecidos e uma baixa ligação às proteínas comparativamente com os AINE (20-50%).

Eliminação: É excretado principalmente pela via renal, por filtração glomerular e secreção tubular proximal. Apresenta um tempo de semivida de 2 horas.

III. Terapias prescritas em Medicina Dentária

IIIa Antibioterapias aplicadas em patologias dentárias

A antibioterapia prescrita em Medicina Dentária é muito particular, pois é uma prescrição empírica, onde se tenta abranger o maior número de microrganismos, nativos da flora oral, que são capazes de provocar patologias odontogénicas (Dar-Odeh et al., 2010).

Sabendo que a maioria dos microrganismos presentes na flora oral pertence ao grupo dos Gram – e anaeróbios, o principal objetivo da antibioterapia é ser o mais efetiva possível neste grupo restrito de bactérias, diminuindo o seu número no foco infeccioso e prevenir as complicações provocadas pela sua possível disseminação hematogénica (Brescó-Salinas et al., 2006) .

A maioria das patologias orais odontogénicas apresentam-se como condições inflamatórias associadas à dor, por isso a antibioterapia não deve substituir o tratamento cirúrgico (desbridamento radicular, drenagem, extração), que muitas vezes é suficiente. Então podemos considerar que o tratamento farmacológico deve ser apenas utilizado como um tratamento auxiliar. Em casos de infeções mais severas, deverá ser realizada uma análise laboratorial para o estudo do agente etiológico causador da infeção e, com base os resultados obtidos, escolher a terapia mais indicada (Poveda Roda, Bagan, et al., 2007).

É justificada a indicação de antibioterapia quando existem manifestações sistémicas associadas a uma infeção odontogénica; no tratamento de infeções agudas não odontogénicas; em indivíduos com risco de bacteriemia aumentado; quando existe infeção dos tecidos moles circundantes ao dente; profilaxia para infeções locais e sistémicas em doentes de risco; e quando a drenagem não é realizada de forma adequada (Rautemaa, Lauhio, Cullinan & Seymour, 2007).

Tendo em conta a literatura mais recente de estudos sobre as patologias orais e sua efetividade, a DGS elaborou a norma 064/2011 atualizada em Novembro de 2014 que refere os principais antibióticos com efetividade clínica, sendo eles descritos na tabela nº 4 em baixo.

Tabela 18 Antibioterapia mais comum e suas respectivas doses médias (adaptado da Norma 064/2011, 2011)

Princípio Ativo	Dosagem em adultos	Dosagem em crianças
Amoxicilina	1500 a 3000mg/dia de 8/8 h*	50 a 100mg/kg/dia de 8/8 h*
Amoxicilina associada a ácido clavulânico	1500 a 3000mg/dia de 8/8 h*	50 a 100mg/kg/dia de 8/8 h*
Azitromicina	500mg por dia (3 dias) *	10mg/kg (3 dias) *
Claritromicina	250mg a 500mg/dose 12/12 h*	Peso <8 kg: 7,5 mg/kg de 12/ 12 h* Peso 8-11 kg: 62,5 mg de 12/12 h* Peso 12-19 kg: 125 mg de 12/12 h* Peso 20-29 kg: 187,5 mg de 12/12 h* Peso 30-40 kg: 250 mg de 12/ 12 h*
Clindamicina	150mg a 450mg/dose 6 em 6 h (não excedendo 1800mg/dia)* 600 a 1200mg/dia 6/6 h ou 8/8 h (não excedendo 2400mg/dia) **	20mg-30mg/kg/dia 6/6h* 25-40mg/kg/dia 8/8 h ou 6/6h**
Gentamicina	80mg/dose de 8/8h**	2mg/kg/dose 8/8 h** ou 5mg/kg/dia (dose única) **
Metronidazol	1 a 1,5g/dia 12/12 h ou 8/8 h***	20-30mg/kg/dia 12/12 h ou 8/8 h***
Minociclina	100mg/dia dose única*	100mg/dia dose única *
Penicilina G	12 a 24 milhões de U/dia de 6/6 h ou 4/4 h**	100000-400000 U/kg/dia 6/6 h ou 4/4h

* Posologia oral; **Intramuscular ou Intravenoso; ***Posologia oral ou Intravenoso por perfusão lenta;

Segunda as recomendações da DGS “a escolha da terapêutica deve ser efetuada tendo em conta os seguintes fatores: o agente etiológico provável; o seu espectro de ação; a sua farmacocinética; o historial clínico do paciente; e a gravidade da situação clínica” (Norma 064/2011, 2011, p.6).

Considerando estes fatores, os fármacos mais prováveis de utilizar serão: amoxicilina; a associação de amoxicilina com ácido clavulânico; amoxicilina associada ao metronidazol e clindamicina. Estes fármacos apresentam características fundamentais que permitem o uso terapêutico na maioria das patologias dentárias como: elevada absorção, uma boa distribuição pelos tecidos ósseos e uma baixa taxa de resistências medicamentosas (Dar-Odeh et al., 2010)

O uso de amoxicilina é considerado como primeira linha na maioria das patologias dentárias e esta só deverá ser associado a ácido clavulânico quando existe suspeita de resistências ou ineficácia da terapêutica (Brescó-Salinas et al., 2006). Devido a elevada taxa de resistências a betalactâmicos encontrada em metade dos bacilos gram- justifica-se a prescrição de amoxicilina associado a ácido clavulânico como primeira linha (Tancawan et al., 2015). Em caso de alergia aos betalactâmicos a alternativa é a clindamicina, mas em casos de infeções de menor gravidade a utilização de azitromicina poderá também ser uma opção (Addy & Martin, 2004, 2005; Tancawan et al., 2015). Quando a infeção tem origem num agente anaeróbio recomenda-se a associação de metronidazol pois o seu espectro de ação cobre este grupo (Zandbergen et al., 2016).

A utilização de tetraciclina com dosagens subclínicas, como a doxiciclina, tem sido estudado para o tratamento de periodontite devido ao efeito inibitório das collagenases. Este efeito proporciona uma mais-valia evidente comparativamente com apenas o uso de terapia cirúrgica (Preshaw et al., 2008).

A norma 064/2011 da DGS, atualizada a Novembro de 2014, refere quais as patologias orais onde é efetivo o tratamento farmacológico: abscesso periodontal com manifestações sistémicas; abscesso periapical/dentoalveolar; pericoronarite; gengivite ulcerativa necrosante; periodontite crónica; periodontite agressiva; infeções dos tecidos profundos da cabeça e pescoço (Norma 064/2011, 2011).

No caso de abscesso periodontal, a antibióterapia só deve ser prescrita quando existem complicações sistémicas (mal-estar, febre e/ou linfadenopatia), na presença de tais factores, o antibiótico de primeira linha é a amoxicilina (Norma 064/2011, 2011). Em caso de contra-indicação de betalactâmicos recomenda-se a utilização de clindamicina ou azitromicina. É de destacar que a prescrição farmacológica deverá acompanhar a terapêutica operatória e não serve como substituto (Norma 064/2011, 2011; Pejčić, Kesić, Obradović, & Mirković, 2010).

No abscesso periapical/dentoalveolar o tratamento cirúrgico revela-se suficiente e a prescrição só deverá ser realizada caso exista necessidade (presença de febre ou prostração) (Rautemaa et al., 2007). O antibiótico de primeira linha é a amoxicilina e pode ser associado ao ácido clavulânico. Em caso de alergia aos betalactâmicos utiliza-se clindamicina (Jayadev et al., 2014; Norma 064/2011, 2011).

A pericoronarite é descrita como uma infeção dos tecidos envolventes de um dente em erupção e cujo tratamento é semelhante ao abscesso dentoalveolar com tratamento operativo e auxílio, caso necessite, de antibioterapia. O tratamento operativo consiste na incisão, desbridamento e drenagem dos tecidos infetados. Como primeira linha farmacológica deverá utilizar-se a amoxicilina e como alternativa a clindamicina (Jayadev et al., 2014; Norma 064/2011, 2011; Silva, 2016).

O tratamento da gengivite ulcerativa necrosante aguda incide principalmente no tratamento operativo, com eliminação da placa e cálculo supra e subgengival, associada a uma desinfeção (Norma 064/2011, 2011). Como tratamento adjuvante recorre-se a terapêutica antibiótica utilizando fármacos como o metronidazol associado a amoxicilina (Dar-Odeh et al., 2010; Loesche, W. J., Syed, S. A., Morrison, E. C., Kerry, G. A., Higgins, T. & Stoll, 1984; Norma 064/2011, 2011).

A periodontite é “uma infeção muito complexa onde é possível isolar mais de 500 tipos diferentes de bactérias” (Pejčić et al., 2010 p.86). A periodontite crónica é a mais comum e o seu tratamento incide mais na componente operativa, visto que estudos verificaram que condiciona mais os resultados do que outras opções, como a farmacológica (Agrali & Kuru, 2015). A prescrição de antibioterapia só deve ser realizada como complemento à terapia mecânica e nunca como substituta. A terapêutica de 1ª linha para esta patologia é o metronidazol, que pode ser associado à amoxicilina (Norma 064/2011, 2011). Em caso de alergia ou incompatibilidades a clindamicina pode ser alternativa principalmente devido à sua eficácia contra um grande número de bactérias patogénicas (Addy & Martin, 2005). As tetraciclina sub clínicas também podem ser opção, pois estudos confirmam que as suas características anti inflamatórias e inibitórias das metaloproteinases, que são fundamentais na patogénese das doenças periodontais, garantem uma mais-valia terapêutica como auxílio ao procedimento dentário (Caton & Ryan, 2011).

A periodontite agressiva é predominantemente provocada por *A. Actinomycetemcomitans* e o tratamento aconselhado é a terapêutica operatória associada à farmacológica, normalmente a combinação de metronidazol com amoxicilina (Norma 064/2011, 2011). As tetraciclina, tal como na periodontite crónica, poderão ser uma mais-valia em relação à antibioterapia anterior (Pejčić et al., 2010).

A celulite é uma doença sistémica com tratamento inicial empírico. Nos estadios iniciais da doença, a associação de amoxicilina com ácido clavulânico ou a clindamicina podem ser prescritos, porque apresentam uma elevada eficácia terapêutica (Norma 064/2011, 2011). Em casos em que é indicado internamento hospitalar, é necessário um exame bacteriológico para a identificação do agente etiológico (Bruun et al., 2016). Em caso de internamento recomenda-se a ampicilina associada com o metronidazol, sendo que a clindamicina poderá ser uma alternativa válida em caso de contraindicação a betalactâmicos (Norma 064/2011, 2011). Na presença de complicações mais graves da patologia, deve-se considerar o uso de gentamicina ou um carbapenem (Bruun et al., 2016; Norma 064/2011, 2011).

O tratamento da fascíte necrozante inicia-se com um procedimento cirúrgico para remoção dos tecidos não viáveis sendo que é realizado um exame cultural a partir desses tecidos e consoante os resultados escolhe-se a antibioterapia (Puvanendran, Huey, & Pasupathy, 2009) . A antibioterapia normalmente é de tripla associação, normalmente ampicilina com metronidazol e gentamicina, em última linha pode-se utilizar um carbapenem (Norma 064/2011, 2011).

No tratamento da osteomielite é necessário um exame cultural prévio e, partindo dos resultados obtidos, escolher a antibioterapia mais adequada (Norma 064/2011, 2011).

Destaca-se a não indicação para terapêutica antibiótica em patologias como: pulpite reversível e irreversível em pessoas saudáveis; gengivite; abscesso periodontal sem manifestações sistémicas; e alveolite fibrinolítica (Norma 064/2011, 2011). Estes são apoiados pela literatura mais recente que verifica ineficácia terapêutica com a utilização de antibióticos em auxílio da terapia operativa (Dar-Odeh et al., 2010).

De acordo com Rautemaa et al. (2007), podemos então definir que o sucesso terapêutico em infeções odontogénicas é determinado por dois fatores: o controlo da

infecção por técnicas operatórias; e o uso de antibioterapia quando existe uma propagação sistémica.

A duração da terapêutica é definida pela Norma nº 006/2014 de Maio de 2014 atualizada em Maio de 2015, publicada pela DGS, referindo que, como regra geral, todas as infeções odontogénicas deverão ser tratadas com recurso a antibioterapias nunca superiores a 7 dias sendo que as infeções mais graves (fascíte necrozante e celulite) poderão apresentar uma duração variável (Norma 006/2014, 2014).

A terapêutica antibiótica interfere com a estabilidade microbiológica corporal o que pode facilitar uma proliferação de microrganismos patogénicos oportunistas (ex: *Clostridium Dificile*) e por outro lado promove a formação de resistências aos antimicrobianos podendo levar a graves complicações em termos de saúde pública (Sweeney, Dave, Chambers & Heritage, 2004).

Foi demonstrado que a sobredosagem promove um aumento de resistências e pode levar a efeitos adversos graves portanto a dose diária e a duração da terapêutica são fatores que devem ser bem definidos pelos esquemas terapêuticos presentes nas *guidelines* (Marra et al., 2016).

Em relação aos esquemas apresentados, sem contar com a azitromicina que tem um esquema definido de 3 dias e infeções de maior gravidade que podem ter um esquema variável, pode-se definir que a duração da terapia pode variar entre 5-7 dias, e deve sempre permitir um período de 48h de terapia antibiótica após a resolução dos sintomas (Norma 006/2014, 2014; Tanwir, Marrone & Lundborg, 2013).

Apesar da existência de vários estudos de efetividade terapêutica da antibioterapia em patologias orais não existe um consenso sobre a melhor terapêutica, verificando-se então uma terapêutica assimétrica entre continentes ou mesmo entre países (Jayadev et al., 2014). Alguns estudos concluem que a maioria das prescrições em Medicina Dentária continua a ser dependente de vários fatores sendo o principal a experiência profissional (Dar-Odeh et al., 2010; Palmer et al., 2000). Como exemplo, na tabela abaixo, estão descritas as *guidelines* Faculdade de Prática Dentária Geral (FPDG) do Reino Unido.

Tabela 19: Guidelines de antibioterapia da FPDG. (adaptado de Palmer, N.O. 2014)

Doença	Antibiótico 1ª linha	Antibiótico 2ª linha	Antibiótico 3ª linha
Abcesso dentoalveolar	Amoxicilina- 500mg 8/8h durante 5 dias	Metronidazol- 400 mg 8/8h durante 3 dias	Claritromicina- 200mg 12/12h durante 5 dias Azitromicina- 500 mg diários durante 2-3 dias
Gengivite ulcerativa necrosante	Metronidazol- 400 mg 8/8h durante 5 dias. Amoxicilina* -500mg 8/8h durante 5 dias		
Periodontite crónica	Doxiciclina- 20mg 12/12h durante 3 meses		
Pericoronarite	Metronidazol- 400 mg 8/8h durante 5 dias. Amoxicilina* -500mg 8/8h durante 5 dias		

*antibioterapia a ser utilizada quando é contraindicado metronidazol.

Nos estudos realizados existem variações de antibioterapias, no entanto, apesar das várias assimetrias nenhum dos esquemas terapêuticos está incorreto (Oberoi, Dhingra, Sharma & Sardana, 2015).

As principais diferenças existem na utilização em 2º linha de metronidazol em relação à clindamicina, a utilização como 1º linha de doxiciclina em periodontite, e a utilização como 1ª linha de metronidazol em pericoronarite. Verifica-se uma preferência para a monoterapia e para antibióticos de espectro mais alargado. É discutível a preferência do metronidazol em situações em que a clindamicina poderia apresentar uma mais-valia, mas tendo em conta um dos possíveis efeitos adversos (colite pseudomembranosa) da clindamicina, o uso de metronidazol não é desaconselhado (Oberoi et al., 2015; Zandbergen et al., 2016)

Patil, Thakur, K, Paul & Gadicherla (2013), fazem referência a prescrições de antibióticos nas quais a sua efetividade permanece dúbia (gingivite e pulpíte), no entanto, com o aparecimento de novos regimes específicos, verificou-se que começou a existir um controlo mais apertado sobre a prescrição (Patil et al., 2013).

Contudo, cabe a cada médico a decisão de prescrever ou não antibioterapia pois cada paciente é diferente, e deve sempre realizar-se um balanço entre os riscos e benefícios para o doente.

IIIb Profilaxia Antibiótica

O objetivo da profilaxia pré-operatória em medicina dentária é de evitar a possibilidade de disseminação de microrganismos patogénicos em tratamentos invasivos, criando uma barreira antibiótica no local de entrada (Lauber et al., 2007).

Pretende-se então obter uma concentração plasmática antibiótica elevada, por um período que engloba o tempo da cirurgia.

A decisão de profilaxia vai sempre depender do médico pois nunca existem casos semelhantes. O risco de infeção é dependente de dois fatores: presença de comorbilidades e o tipo de tratamento operatório (Ramu & Padmanabhan, 2012).

De acordo com (Gutiérrez et al., 2006), relativamente à presença de comorbilidades, os pacientes podem ser categorizados como

- Pacientes saudáveis;
- Pacientes com possibilidade de desenvolver infeções locais ou sistémica (ex: doentes oncológicos, pacientes com imunossupressão, entre outros);
- Pacientes com possibilidade de desenvolver infeção local por bacteriemia.

Este tema tem sido alvo de grande controvérsia pelos autores e associações pois não existe literatura suficiente que prove quer a necessidade de profilaxia antibiótica em cirurgias dentárias, quer em doentes de risco agravado, quer a suscetibilidade a bacteriemias em doentes de risco sujeitos a uma operação dentária (Gutiérrez et al., 2006; Lockhart, Loven, Brennan & Fox, 2007; Merlos, Vinuesa, Jané-Salas, López-López & Viñas, 2014). No entanto a opção de prescrição de profilaxia depende sempre do paciente, deve ser realizado um balanço entre riscos e benefícios, para tomar a opção terapêutica mais indicada (Gutiérrez et al., 2006).

A EI tem origem a partir de uma bacteriemia e como esta pode ser oriunda de uma cirurgia dentária, esta é alvo de grande discussão (Gutiérrez et al., 2006).

Apesar de ter sido reportada uma baixa taxa de incidência, 5.0 a 7.9 em cada 100,000 pessoas, a sua elevada taxa de mortalidade torna-a numa complicação grave a ser considerada (Wilson W, Taubert K. A., Gewitz M., Lockhart P. B., Baddour L. M., Levison M., 2008).

A maioria de casos de EI causadas pela microflora oral podem resultar da rotina diária de lavar os dentes, uso de fio dentário e mastigação; no entanto em certos procedimentos cirúrgicos é recomendada a profilaxia antibiótica (Wilson W., Taubert K.A., Gewitz M., Lockhart P.B., Baddour L.M., Levison M., 2008). Quando os procedimentos envolvem tecidos infetados ou são realizados em pacientes imunodeprimidos pode-se considerar uma antibioterapia pós-operatória.

Em 2008, a Associação Americana do Coração (AAC) publicou novas guidelines para a prevenção de EI que permitiram reduzir o risco de criação de novas resistências à antibioterapia (Wilson W., Taubert K.A., Gewitz M., Lockhart P.B., Baddour L.M., Levison M., 2008).

As estratégias de prevenção devem dar mais ênfase à implementação de boas práticas de higiene oral como a remoção diária de placa dentária e uso de fio dentário, o que pode também diminuir incidências patológicas como gengivite, cáries e doenças periodontais (Petersen, Bourgeois, Ogawa, Estupinan-Day & Ndiaye, 2005).

A AAC recomenda a utilização de profilaxia apenas em pacientes com condições cardíacas concomitantes, que estão associados a um maior risco de incidência de EI, descrito na tabela nº 6 abaixo.

Tabela 20: Guidelines da AAC para profilaxia antibiótica para EI (adaptada de Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, 2008)

Condições cardíacas associadas a um maior risco de incidência de EI
• Válvula cardíaca protética • Histórico clínico de IE • Malformações cardíacas: - Doença cardíaca congénita cianótica não reparada, incluindo <i>shunts</i> paliativos - Doença cardíaca congénita completamente reparada cirurgicamente, com material protético, há menos de 6 meses - Doença cardíaca congénita reparada cirurgicamente mas com defeitos adjacentes ao dispositivo protético • Pacientes submetidos a transplantes cardíacos com valvuloplastias

Apenas procedimentos dentários que envolvem a manipulação de tecido gengival, da região periapical do dente ou perfuração da mucosa oral são de justificação clínica para o uso de profilaxia (Gutiérrez et al., 2006; Wilson W., Taubert K.A., Gewitz M., Lockhart P.B., Baddour L.M., Levison M., 2008).

Relativamente ao regime terapêutico, a AAC recomenda as seguintes terapêuticas, descritas na tabela nº 7 abaixo:

Tabela 21: Regimes terapêuticos de profilaxia recomendados pela AAC (adaptado de Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, 2008)

Situação	DCI	Dosagem Adultos	Dosagem Criança
Oral	Amoxicilina	2g	50mg/kg
Incapacidade de toma por via oral	Ampicilina	2g IM/IV	50mg/kg IM/IV
	ou		
	Cefazolina ou Ceftriaxone	1g IM/IV	50mg/kg IM/IV
Alergia às penicilinas ou ampicilina-oral	Cefalexina	2g	50mg/kg
	Ou		
	Clindamicina	600mg	20mg/kg
	Ou		
Alergia às penicilinas ou ampicilina e incapacidade de toma por via oral	Azitromina ou Claritromicina	500mg	15mg/kg
	Cefazolina ou Ceftriaxone	1g IM/IV	50mg/kg
	ou		
	Clindamicina	600mg IM/IV	20mg/kg

A toma de todos os medicamentos para efeito profilático deve ser 30 a 60 minutos antes do tratamento dentário de modo a obter uma concentração plasmática com níveis terapêuticos durante o procedimento cirúrgico (Wilson W., Taubert K.A., Gewitz M., Lockhart P.B., Baddour L.M., Levison M., 2008).

Existem outras associações como o Instituto Nacional para a Saúde e Excelência Clínica, no Reino Unido, que publicou uma *guideline* sobre a profilaxia antibiótica para prevenção de EI e concluiu que não existe evidência suficiente para suportar a eficácia da profilaxia na prevenção de EI, não recomendando qualquer tipo de regime profilático (CG64, 2008).

Quanto a pessoas com próteses articulares, em 2015, a Associação Americana de Dentistas publicou uma nova *guideline* (Sollecito et al., 2015). Verificou-se que não existia evidência de ganho terapêutico com a utilização de profilaxia antibiótica em pacientes portadores de próteses articulares sujeitos a procedimentos dentários (Sollecito et al., 2015). A terapêutica a adotar se houver benefício, quando há presença de doenças

que comprometam o sistema imunitário, recomenda-se contacto com cirurgião ortopédico e o mesmo a prescreve, sendo semelhante à profilaxia da EI (Sollecito et al., 2015).

IIIc Terapia Analgésica

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor, a dor é uma experiência ligada a uma lesão que afeta uma pessoa a nível sensorial e emocional. Tem uma componente subjetiva característica, verificando-se que a sua intensidade varia entre pacientes com patologias semelhantes (Jayadev et al., 2014).

A dor odontogénica tem duas particularidades características (Mashoto, Astrøm, David & Masalu, 2009):

- Um componente inflamatório;
- Pode ser eliminada por tratamento dentário.

Durante o tratamento dentário é normal a utilização de analgésicos locais que permitem o controlo da dor, mas deve-se iniciar imediatamente a terapêutica analgésica de modo a não existir uma sensibilidade exagerada à dor (Jayadev et al., 2014).

A DGS publicou a norma 062/2011, atualizada em Agosto de 2014, que refere os principais analgésicos prescritos em patologia dentária, estando descritos na tabela nº 8 abaixo.

Tabela 22: Analgésicos mais utilizados em patologia oral (adaptado de Norma 062/2011, 2011; Poveda Roda, Vicente Bagán, et al., 2007)

Analgésicos	Posologia Adultos	Posologia Criança
Paracetamol	500mg 4/4h ou 1000mg de 6/6h Dose max: 4000mg	10-15mg/kg de 4/4h ou 6/6h Dose max: 65mg/kg
Ibuprofeno	400mg de 4/4h ou 6/6h Dose max: 2400mg	2-12 anos: 10mg/kg de 6/6h ou 8/8h >12 anos: 200mg-400mg de 4/4h Dose max: 1200mg
Naproxeno	275/250 de 6/6h ou 8/8h Dose max: 1373mg	Não indicado
Celecoxib	200mg dose única Dose max: 400mg	Não indicado
Etoricoxib	90mg dose única durante 3 dias	Não indicado
Oxicodona	5mg de 4/4h ou 10mg de 6/6h	Não indicado
Codeína	30mg de 4/4h ou 60 de 6/6h	0,5-1mg/kg de 4/4h ou 6/6h Dose max: 3mg/kg

Na dor odontogénica aguda, como a pulpite, abscesso periapical ou pericoronarite, o fármaco de escolha é o paracetamol. Caso a dor seja acompanhada de um marcado componente inflamatório, o fármaco de 1ª linha é o ibuprofeno (Norma 062/2011, 2011).

Na dor aguda moderada a intensa a terapêutica de primeira linha é a associação de um AINE com paracetamol. Caso o tratamento não seja eficaz deve associar-se um fármaco opióide, sendo a 1ª escolha a codeína (Norma 062/2011, 2011).

A dor pós operatória inclui a cirurgia aos terceiros molares, em que o tratamento é semelhante ao da dor odontogénica. Para o tratamento da dor peri-operatória deve-se iniciar a analgesia antes do procedimento cirúrgico (Bailey, Worthington & Coulthard, 2014; Norma 062/2011, 2011).

Se o paciente for alérgico aos AINE ou estiver contraindicada a sua utilização, historial clínico de úlcera péptica, asma e/ou insuficiência renal, existem alternativas viáveis. Se os pacientes apresentarem um histórico clínico de eventos cardiovasculares prévios, associa-se o naproxeno ao paracetamol. Se não conseguem tolerar o ibuprofeno com um inibidor da secreção ácida, utiliza-se um inibidor da COX-2 como o celecoxib ou etoricoxib (Norma 062/2011, 2011).

Na norma nº 062/2011 da DGS foi publicado o algoritmo clínico para a prescrição de analgésicos em patologia dentária, sendo este representado na figura abaixo.

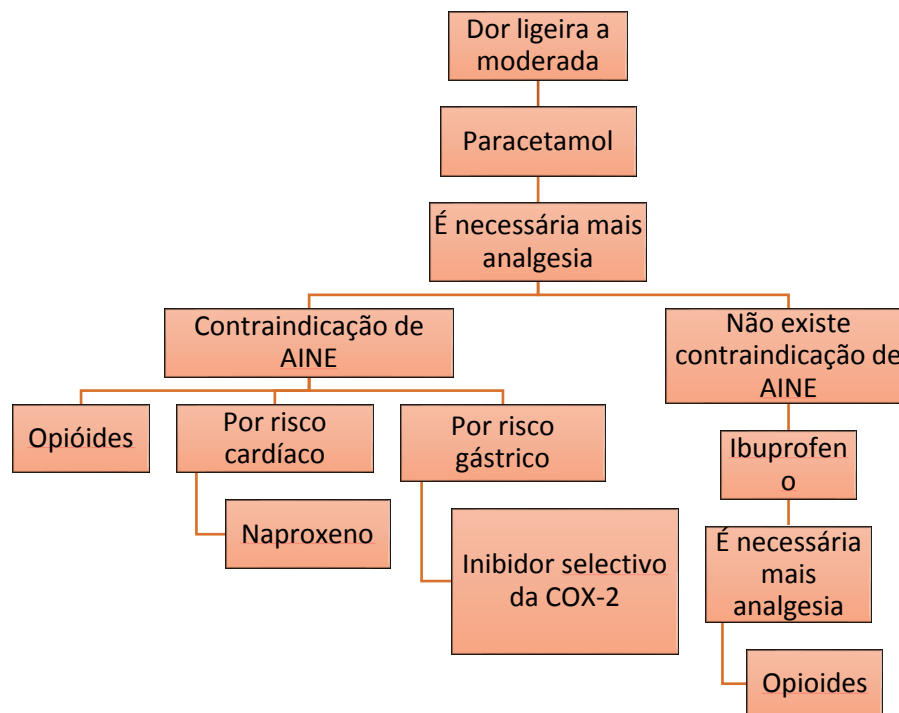


Figura 4: Árvore de decisão para escolha da terapia da dor em patologia oral (retirado de Norma 062/2011, 2011)

IV. Terapias em situações específicas

Quando se fala em situações específicas normalmente referenciamos-nos a um ajuste de dose ou contraindicação de certas terapias pois existe uma alteração dos processos de farmacocinética e farmacodinâmica em relação ao adulto saudável (Wickens & Jacklin, 2006). As situações mais comuns na prática clínica são (Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010):

- Crianças;
- Idosos;
- Grávidas e lactentes.

IVa Crianças

As crianças são uma situação única devido às suas diferenças a nível anatómico e fisiológico, fazendo com que a farmacocinética possa ser alterada (Downes, Hahn, Wiles, Courter & Vinks, 2014). A nível anatómico é de destacar as diferenças, quanto ao adulto, nos rins e no fígado; e a nível fisiológico, o peso, volume de água e a percentagem de tecido adiposo e as proteínas sanguíneas. Tendo em conta estes fatores, as crianças obrigam assim a um ajuste da dose de modo a evitar sobredosagens e reações adversas (Downes et al., 2014). Os modelos de conversão utilizados estão descritos na tabela nº 9 abaixo.

Tabela 23: Fórmulas para cálculo da dose pediátrica (adaptado de Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011)

Nome da regra	Fórmula	Particularidade
Regra de Clark	$DP = \frac{DA \times \text{peso da criança (kg)}}{70}$	Peso corporal <30kg
Regra de Fried	$DP = \frac{\text{idade da criança (meses)} \times DA}{150}$	< de 1 ano de idade
Fórmula de Young	$DP = \frac{\text{Idade da criança (anos)} \times DA}{(\text{idade da criança} + 12)}$	1 a 12 anos de idade

DP- Dose Pediátrica; DA- Dose Adulto

É de destacar que alguns medicamentos utilizados na prática dentária têm restrições de idade de utilização e/ ou peso sendo referidos na tabela nº 10.

Tabela 24: Fármacos contraindicados em crianças (adaptado de World Health Organization, 2015)

DCI	Contraindicação
Ibuprofeno	Idade < a 3 meses
Doxiciclina	Idade < 8 anos (exceto em infeções severas)

DCI- Denominação comum internacional

As alterações a nível farmacocinético são verificadas na absorção, distribuição, metabolização e eliminação (Matalová, Urbánek, & Anzenbacher, 2016).

A absorção é alterada a nível gástrico, por apresentar um pH neutro que chega a um valor normal aos 2 anos e a um tempo de esvaziamento gástrico de 6 a 8 horas; a nível intramuscular pelo fluxo de sangue reduzido e pelas contrações musculares ineficazes; e a nível cutâneo por apresentarem um estrato córneo menos espesso (Matalová, Urbánek & Anzenbacher, 2016; Pineda & Watt, 2015).

A distribuição é afetada pela composição do organismo, sendo que, em água, as crianças são compostas por 60% peso corporal, a extracelular é de 45% e a intracelular de 34%. Comparativamente com os adultos os mesmos parâmetros correspondem, respetivamente, a 58%, 17% e 40% (Matalová et al., 2016). Esta variação pressupõe a variabilidade de outro fator, sendo esse o volume de tecido adiposo, obrigando a um aumento da dosagem/kg dos fármacos hidrossolúveis e uma diminuição dos fármacos lipossolúveis. Em relação à ligação às proteínas plasmáticas, esta sofre um aumento proporcional à idade. Existe uma maior permeabilidade da barreira hematoencefálica levando a uma maior distribuição dos fármacos no sistema nervoso central (O'Hara, Wright, Schneider, Jones & Martin, 2015).

Quanto ao metabolismo, o fígado sofre alterações de acordo com a idade, verificando-se metabolismo extremamente reduzido no primeiro mês de vida. A imaturidade hepática pode traduzir-se numa toxicidade grave, como a síndrome cinzenta associada ao uso de cloranfenicol (Matalová et al., 2016).

Quanto à eliminação, nos primeiros meses de vida inicia-se a maturação final da função renal, verificando-se uma capacidade reduzida de excreção de ácidos orgânicos

como a penicilinas e cefalosporinas. O pH da urina é mais baixo que o do adulto podendo aumentar a taxa de reabsorção dos ácidos (Matalová et al., 2016).

É de realçar que os antibióticos destabilizam mais a microbiota nas crianças do que nos adultos, portanto deve-se escolher o antibiótico com o espectro mais estreito possível. Eles são usados geralmente nas seguintes indicações: acidentes de erupção dentária; periostites; abscessos e celulites de origem dentária (Pineda & Watt, 2015). O antibiótico de 1ª linha é a amoxicilina e caso exista uma alergia aos betalactâmicos, recorre-se aos macrólidos (Downes et al., 2014). Em casos mais graves ou com quadro clínico sistémico deve-se utilizar a associação de amoxicilina + ácido clavulânico e como alternativa a clindamicina (Downes et al., 2014).

Quanto ao uso de analgésicos, o paracetamol é considerado de eleição para tratamento da dor odontogénica. Em casos de dor mais severa podem ser utilizados o ibuprofeno ou codeína (Norma 062/2011, 2011).

IVb Idosos

Os idosos apresentam a maior taxa de consumo de medicamentos. Essa taxa normalmente é devida ao grande número de condições crónicas que são inerentes à idade, fazendo com que o médico tenha que ter em conta as interações medicamentosas que possam existir entre eles (Mallet, Spinewine, & Huang, 2007; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010). Os problemas cardíacos e gastrointestinais podem levar a alterações farmacocinéticas que podem obrigar a um ajuste da dosagem dos medicamentos (Sera & McPherson, 2012; Turnheim, 2003).

As alterações a nível gastrointestinal não permitem prescrever certos medicamentos como o AINE e a clindamicina, o primeiro pela toxicidade gastrointestinal e a clindamicina pela sua associação a diarreias e colites em pessoas com idade superior a 60 anos (Becker, 2014; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010). A nível hematológico verificou-se que os antibióticos como as cefalosporinas podem impedir a hemóstase. A nível cardíaco verifica-se que a idade é proporcional a um menor *output* cardíaco, podendo alterar a farmacocinética de certos medicamentos. Estas alterações fisiológicas e anatómicas podem não obrigar à alteração de dosagens mas deve-se ter em conta os outros medicamentos consumidos pelo paciente (Turnheim, 2003; Vuyk, 2003).

A *compliance* é uma das principais causas da ineficácia terapêutica e é nesta faixa etária que existe um menor cumprimento do regime terapêutico. Os erros mais comuns nos regimes terapêuticos deste grupo podem ir desde a omissão de medicamentos até a toma de medicamentos que não constam na prescrição do médico (Sera & McPherson, 2012; Turnheim, 2004). Existem diversas estratégias que podem ser adotadas para o combate do incumprimento do regime terapêutico como: a utilização de medicamentos com um esquema terapêutico simplificado (dose única), instruções escritas e o apoio de um familiar para a monitorização da terapêutica (Turnheim, 2003; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010).

Para além da importância dos fatores psicossociais na prescrição em medicina, as alterações na farmacocinética podem levar a alterações na resposta farmacológica dos indivíduos. As variações observadas podem resultar de alterações ao nível da absorção, metabolização, excreção ou na combinação destes processos (Cusack, 2004; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010).

Quanto à absorção, os idosos apresentam um maior pH gástrico, uma menor superfície de absorção, um menor trânsito intestinal e um menor fluxo de sangue ao nível gastrointestinal, no entanto, os poucos estudos nesta área não obtiveram resultados conclusivos quanto à relação entre a absorção e o envelhecimento (Cusack, 2004).

A distribuição é afetada por vários fatores associados ao envelhecimento. Com o aumento da idade existe perda de massa corporal, uma diminuição da percentagem de água, um aumento da percentagem de massa gorda, uma diminuição do débito cardíaco e uma diminuição dos níveis de albumina (Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010).

Os volumes de distribuição encontram-se alterados, assim a distribuição de medicamentos hidrossolúveis encontra-se diminuída e lipossolúveis aumentado. Medicamentos hidrossolúveis, como o paracetamol, têm uma maior concentração em indivíduos idosos com uma dose semelhante (Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010). O oposto é verificado em medicamentos lipossolúveis, onde se observa um tempo de semivida maior. Um decréscimo de albumina no sangue é associada a uma maior concentração livre de fármaco no plasma que pode levar a um maior efeito terapêutico ou sobredosagem com doses menores, como é o caso do

metronidazol (Cusack, 2004; Sera & McPherson, 2012; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010).

Nos idosos verifica-se uma menor metabolização hepática devido a uma diminuição da massa do fígado e a uma diminuição do fluxo de sangue. O fluxo de sangue pode ainda sofrer mais alterações com a utilização de fármacos associados a doenças crónicas (anti arrítmicos), levando a um aumento dos tempos de semi vida de medicamentos que dependem da metabolização para sua inativação (Cusack, 2004; Sera & McPherson, 2012; Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010).

A eliminação também é alvo de alteração com a idade, pois a função renal pode estar afetada. Estas alterações devem-se a uma diminuição do fluxo sanguíneo, filtração glomerular e da secreção tubular (Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, 2010). Apesar destas mudanças, apenas alguns medicamentos carecem de alterações, exceto na presença de uma doença renal. Medicamentos com baixa margem terapêutica, como a gentamicina, devem ser monitorizados, enquanto aqueles com elevado índice terapêutico, como as penicilinas, não necessitam de tais cuidados (Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B. Mariotti, A., & Neidle, 2010). A alteração da função renal pode torná-los mais sensíveis aos efeitos nefrotóxicos de fármacos como os AINE e aminoglicosídeos, no entanto, verifica-se que a insuficiência renal não é restrita a este grupo etário e no ato da prescrição é fundamental dar especial atenção a dados clínicos que podem ser indicativos de patologias desta natureza (Cusack, 2004; Sera & McPherson, 2012).

IVc Gravidas e Lactentes

A gravidez é considerada uma situação única pois dois organismos são afetados, ao mesmo tempo, pelo medicamento tomado (Feghali & Mattison, 2011). Apesar de existir um esforço clínico para diminuir o consumo de medicamentos, um estudo verificou que 83% das grávidas consumiam regularmente pelo menos um fármaco sujeito a receita médica, sendo que os mais utilizados são analgésicos, sedativos, anti histamínicos e antieméticos (Dawes & Chowienczyk, 2001). Estes medicamentos podem ter efeitos negativos sobre o feto que ainda não tenham sido estudados apesar de serem relativamente seguros em adultos, como por exemplo a talidomida. Os antibióticos

geralmente apresentam um baixo peso molecular e uma elevada lipossolubilidade, que conferem a capacidade de ultrapassar a placenta e podem ser excretados pelo leite (Sá Del Fiol, Gerenutti, & Groppo, 2005).

Existe pouca literatura quanto aos efeitos teratogénicos de vários medicamentos devido a impedimentos éticos e legais que proíbem estudos farmacológicos em grávidas e lactentes, no entanto eles extrapolam os resultados obtidos de mulheres saudáveis. Obtêm-se resultados próximos do expectável visto que existem diferenças fisiológicas e psicológicas durante o período de gravidez (Feghali & Mattison, 2011).

As diferenças fisiológicas são verificadas no sistema cardiovascular, respiratório, hepático e renal, especificadas na tabela nº 11 abaixo.

Tabela 25: Alterações fisiológicas em grávidas (adaptado de Feghali & Mattison, 2011)

Sistema	Parâmetro	Alterações
Cardiovascular	Output cardíaco	↑
	Frequência	↑
	Volume plasmático	↑
	Pressão osmótica coloidal	↓
	Resistência arterial periférica	↓
Respiratório	Capacidade total pulmonar	↓
	Volume residual	↓
	Volume corrente	↑
	Uptake O ₂	↑
Hepático	Fluxo de sangue veia portal	↑
	Fluxo de sangue arterial hepático	=
Renal	Filtração Glomerular	↑
	Creatinina	↓

Para além destas, podem existir também alterações a nível gastrointestinal, um maior tempo de esvaziamento gástrico, vômitos e dispepsia, que podem alterar significativamente a absorção e biodisponibilidade de vários fármacos (Dawes & Chowienzyk, 2001). Estas alterações funcionais podem explicar a presença de baixas

concentrações plasmáticas de antibióticos comparativamente a mulheres saudáveis. Um aumento da atividade hepática e da taxa de filtração glomerular pode alterar o tempo de semivida de vários fármacos (Dawes & Chowienzyk, 2001). Um aumento do volume de sangue é proporcional a uma diminuição da concentração de albumina plasmática, levando a uma maior fração livre de fármaco: (1) que está disponível para ultrapassar a barreira placentária; e (2) ser afetado por processos de metabolização e eliminação (Feghali & Mattison, 2011).

As mudanças fisiológicas descritas potenciam a alteração da farmacocinética de vários medicamentos, podendo resultar numa diminuição plasmática no sangue materno, baixando para níveis abaixo do índice terapêutico e levando a uma ineficácia terapêutica, e por outro lado, levando a um aumento da sua concentração no sangue fetal, podendo resultar em malformações (Dawes & Chowienzyk, 2001). Para tentar estabelecer uma referência quanto a eficácia e segurança das terapias para grávidas e lactentes, a FDA dos Estados Unidos da América criou 5 categorias de segurança para os fármacos. Estes são sumarizados na tabela abaixo.

Tabela 26: Categorias de risco em gravidez da FDA (adaptada de Sá Del Fiol et al., 2005)

Categoria	Critério de inclusão
A	Foram realizados estudos adequados e bem controlados que indicam a inexistência de risco para o feto no primeiro trimestre de gravidez:
B	(1) Os estudos realizados não demonstram um risco para o feto humano, mas estudos de reprodução animal demonstram anomalias fetais; (2) Existem poucos estudos, mas os estudos animais não demonstram risco para o feto;
C	Não existem estudos adequados realizados em mulheres grávidas, mas estudos de reprodução em animais demonstram um risco aumentado para o feto. Pode existir um potencial efeito benéfico;
D	Existe evidência positiva de um risco para o feto humano baseado em efeitos adversos.
X	Estudos em animais e humanos demonstram malformações fetais ou o potencial risco do medicamento é muito maior que o possível benefício.

Muitos medicamentos são conhecidos pelo seu potencial teratogénico, usando a classificação anterior podemos categorizar os fármacos utilizados em medicina dentária:

Tabela 27: Categoria de risco da FDA dos fármacos utilizados em medicina dentária (adaptado de Feghali & Mattison, 2011)

DCI	Classificação
Amoxicilina	B
Azitromicina	B
Clindamicina	B
Diclofenac	C
Doxiciclina	D
Ibuprofeno	C
Metronidazol	B
Paracetamol	C

Em Abril de 2014, a mesma agência publicou um nova regra que ira substituir as categorias de risco (A, B, C, D, X) por categorias narrativas (Gravidez, Lactentes e Homens e Mulheres com potencial reprodutivo). Esta nova regra é obrigatória para todos os novos fármacos aprovados pela FDA a partir de 2015 e será mandatória para todos os medicamentos a partir de 2018 (FDA, 2014). Esta alteração permite fornecer aos profissionais de saúde mais informações sobre o risco/benefício das terapêuticas quer em grávidas, quer em lactentes.

Tabela 28: Novas secções narrativas para grávidas da FDA (adaptado de FDA, 2014)

Secções	Subsecções
Gravidez (inclui trabalho de parto e nascimento)	• Registo de exposição em grávidas • Sumário dos riscos • Considerações clínicas • Dados
Lactentes	• Sumário de Riscos • Considerações Clínicas • Dados
Homens e Mulheres com potencial reprodutivo	• Testes de Gravidez • Contraceção • Infertilidade

Relativamente a lactação é necessário ter em conta que os fármacos com características lipossolúveis e de baixo peso molecular apresentam uma elevada taxa de difusão pelo leite materno, que poderão ter consequências negativas na criança (Feghali & Mattison, 2011).

Quanto à terapêutica antibiótica considera-se 1º linha de tratamento a amoxicilina e em caso de alergia a betaláctmicos a cefalosporina. A clindamicina, azitromicina e o metronidazol são contraindicados pelo seu potencial hepatotóxico e a doxiciclina pelas possíveis alterações ósseas e dentárias na criança. Em casos em que seja necessária a prescrição de metronidazol, deve-se imediatamente suspender a amamentação pois é eliminado pelo leite em concentrações terapêuticas (Sá Del Fiol et al., 2005).

Quanto à terapêutica analgésica e antipirética recomenda-se o uso de paracetamol, sendo que é relativamente seguro na gravidez. Quanto aos AINE, estes devem utilizados com precaução pois vários estudos relacionam o aborto espontâneo ao consumo de AINE no primeiro trimestre e estão contraindicados no terceiro trimestre por aumentarem o risco de contrações uterinas ineficazes, hemorragia durante o parto e ao encerramento precoce do canal arterial (Norma 062/2011, 2011; Østensen, 1998). O

ibuprofeno pode ser utilizado em mulheres que estejam a amamentar pois é considerado que a sua excreção é mínima (Brunton, L. L., Chabner, B. & Knollmann, 2011).

VI. Perspetivas para o futuro

Com os aumentos significativos de novas resistências e considerando que Portugal é o terceiro país com presença de mais resistências na sociedade, é necessário consciencializar os médicos quanto à necessidade de um maior cuidado quanto as antibióterapias prescritas, incluindo os médicos dentistas.

Em relação a alterações a longo prazo, a tendência natural, tal como tem acontecido em outras clínicas, é a informatização de todos os processos clínicos e para tal é determinante um bom planeamento. Evitar a duplicação de informação, de inconsistências e no sentido de minimizar o erro humano, as quais são obtida pela integração em bases de dados informáticos, sendo esta uma recente tendência nacional, comparativamente ao resto do mundo.

A curto prazo será proposta uma alteração no processo clínico em papel, iniciando-se pela folha de registo clínico (Anexo 1) e pela integração de uma nova folha de registo farmacoterapêutico (Anexo 2) que envolve as normas mais recentes da DGS e pretende minimizar o número de erros humanos possíveis, enquanto concomitantemente permite um acesso mais facilitado ao registo farmacoterapêutico individual. A importância desta folha de registo farmacoterapêutico, traduz-se por facilitar o processo informatização dos processos clínicos e por informar, quer os discentes, quer os docentes, de quais as opções terapêuticas mais indicadas.

Quanto às terapêuticas deve-se verificar uma tendência para a prescrição de doxiciclina de doses baixas como adjuvante do tratamento periodontal cirúrgico. Uma capacidade anti-inflamatória e inibitória das metaloproteinases são características da doxiciclina subclínica e a emergência de novos estudos estatísticos que provam o benefício clínico, incentivam o uso desta terapia num futuro próximo (Sorsa et al., 2011).

Quanto à substituição da azitromicina por clindamicina quando existe contra-indicação de betalactâmicos, esta deverá ser realizada num futuro muito próximo (Addy & Martin, 2004, 2005). São descritos por vários artigos que a *compliance* é inversamente proporcional a uma maior frequência, no entanto a vantagem da dose única diária da azitromicina pode ser insuficiente comparativamente aos benefícios clínicos da clindamicina. (Addy & Martin, 2005).

VI. Conclusão

Como foi abordado neste trabalho, as antibióterapias aplicadas em medicina dentária baseiam-se em dois princípios fundamentais: a prevenção de infecções sistêmicas e o tratamento de patologias dentárias.

Relativamente à prevenção de infecções sistêmicas, como a EI, utiliza-se uma terapia com recurso a amoxicilina ou, em caso de contraindicação a betalactâmicos, é recomendada a clindamicina, 30 a 60 minutos antes do procedimento cirúrgico.

Quanto ao tratamento de patologias dentárias, estão indicadas a amoxicilina, quer associada a ácido clavulânico, quer em associação com metronidazol, assim como a clindamicina, que substitui os betalactâmicos em casos de contraindicação. Estes fármacos apresentam eficácia terapêutica comprovada na maioria das infecções odontogénicas.

No que se refere o tratamento de dor associada a patologias dentárias, existe um algoritmo clínico para prescrição de analgésicos. Em caso de dor ligeira a moderada é recomendado o uso de paracetamol, que pode ser associado a um AINE em caso de necessitar de mais analgesia. Se existir uma contraindicação aos AINE por motivos de patologias gástricas, recomenda-se o uso de um inibidor da COX-2. Em caso de presença de patologia cardíaca, é recomendado o naproxeno. Quando existe necessidade de maior analgesia, pode prescrever-se codeína ou oxicodona

VIII. Bibliografia

- Addy, L. D. & Martin, M. V. (2004). Azithromycin and dentistry - a useful agent? *British Dental Journal*, 197(3), 138–141. Disponivel em <http://www.nature.com/bdj/index.html>
- Addy, L. D. & Martin, M. V. (2005). Clindamycin and dentistry. *British Dental Journal*, 199(1), 23–6. Disponivel em <http://www.nature.com/bdj/index.html>
- Agrali, O. & Kuru, B. (2015). Periodontal treatment in a generalized severe chronic periodontitis patient: A case report with 7-year follow-up. *European Journal of Dentistry*, 9(2), 288.
- Bailey, E., Worthington, H. & Coulthard, P. (2014). Ibuprofen and/or paracetamol (acetaminophen) for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth, a Cochrane systematic review. *British Dental Journal*, 216(8), 451–5. Disponivel em <http://www.nature.com/bdj/index.html>
- Becker, D. E. (2014). Adverse Drug Reactions in dental Praticce. *American Dental Society of Anesthesiology*, 3006(14), 26–34.
- Brescó-Salinas, M., Costa-Riu, N., Berini-Aytés, L. & Gay-Escoda, C. (2006). Antibiotic susceptibility of the bacteria causing odontogenic infections. *Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucala Bucal*, 11(1).
- Bruun, T., Oppegaard, O., Kittang, B. R., Mylvaganam, H., Langeland, N. & Skrede, S. (2016). Etiology of Cellulitis and Clinical Prediction of Streptococcal Disease: A Prospective Study. *Open Forum Infectious Diseases*, 3(1), ofv181.
- Caton, J. & Ryan, M. E. (2011). Clinical studies on the management of periodontal diseases utilizing subantimicrobial dose doxycycline (SDD). *Pharmacological Research*, 63(2), 114–120.

- CG64. Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures entional procedures (2008). Reino Unido: National Institute for Health and Care Excellence. Acedida a 30 de Outubro de 2016. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg64>
- Cusack, B. J. (2004). Pharmacokinetics in older persons. *American Journal Geriatric Pharmacotherapy*, 2(4), 274–302.
- Dar-Odeh, N. S., Abu-Hammad, O. A., Al-Omiri, M. K., Khraisat, A. S. & Shehabi, A. A. (2010). Antibiotic prescribing practices by dentists: a review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 6, 301–306.
- Davies, N. M. (1998). Clinical Pharmacokinetics of Ibuprofen. *Clinical Pharmacokinetics*, 34(2), 101–154.
- Davies, N. M. & Anderson, K. E. (1997). Clinical pharmacokinetics of naproxen. *Clinical Pharmacokinetics*, 32(4), 268–293.
- Davies, N. M., McLachlan, A. J., Day, R. O. & Williams, K. M. (2000). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib: a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor. *Clinical Pharmacokinetics*, 38(3), 225–242.
- Dawes, M. & Chowienzyk, P. J. (2001). Drugs in pregnancy. Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 15(6), 819–826.
- Downes, K. J., Hahn, A., Wiles, J., Courter, J. D. & Vinks, A. A. (2014). Dose optimisation of antibiotics in children: Application of pharmacokinetics/pharmacodynamics in paediatrics. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 43(3), 223–230.
- Emingil, G., Atilla, G., Sorsa, T., Luoto, H., Kirilmaz, L. & Baylas, H. (2004). The Effect of Adjunctive Low-Dose Doxycycline Therapy on Clinical Parameters and Gingival Crevicular Fluid Matrix Metalloproteinase-8 Levels in Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 75(1), 106–115.

- FDA. (2014). Part II Department of Health and Human Services. *Federal Register*, 77(171), 1–196. Disponible en: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2012-11-26/pdf/2012-28362.pdf>
<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2012-09-04/pdf/2012-21050.pdf>
- Feghali, M. N., & Mattison, D. R. (2011). Clinical therapeutics in pregnancy. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011.
- Gendron, R., Grenier, D. & Maheu-Robert, L. F. (2000). The oral cavity as a reservoir of bacterial pathogens for focal infections. *Microbes and Infection*, 2(8), 897–906.
- George, N., Flamiatos, E., Kawasaki, K., Kim, N., Carriere, C., Phan, B., ... Machida, C. A. (2016). Oral microbiota species in acute apical endodontic abscesses. *Journal of Oral Microbiology*, 8, 30989
- Gutiérrez, J. L., Bagán, J. V., Bascones, A., Llamas, R., Llena, J., Morales, A., ... Salmerón, J. I. (2006). Consensus document on the use of antibiotic prophylaxis in dental surgery and procedures. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*, 11(2), 188–205.
- Hargreaves, K. & Abbott, P. V. (2005). Drugs for pain management in dentistry. *Australian Dental Journal*, 50(s2), S14–S22.
- Jayadev, Karunkar, P., Viswanath, B., Siddhartha, Chinmayi, S. & Chaitanya, B. (2014). Knowledge and pattern of antibiotic and non narcotic analgesic prescription for pulpal and periapical pathologies- A survey among dentists. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(7), 10–14.
- Lai, P.-C., Ho, W., Jain, N. & Walters, J. D. (2011). Azithromycin Concentrations in Blood and Gingival Crevicular Fluid After Systemic Administration. *Journal of Periodontology*, 82(11), 1582–1586.
- Lauber, C., Lahl, S. S., Grace, M., Smith, M. H., MacDougall, K., West, P. & Compton, S. (2007). Antibiotic prophylaxis practices in dentistry: a survey of dentists and physicians. *Journal Canadian Dental Association*, 73(3). Disponible en: <http://www.cda-adc.ca/en/index.asp>
- Lockhart, P. B., Loven, B., Brennan, M. T. & Fox, P. C. (2007). The evidence base for the efficacy of antibiotic prophylaxis in dental practice. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 138(4), 458-474-535, 437. Disponible en:

<http://jada.ada.org>

- Loesche W. J., Syed S. A., Morrison E. C., Kerry G. A., Higgins T. & Stoll J.(1983). Metronidazole in Periodontitis: I. Clinical and Bacteriological Results after 15 to 30 Weeks *Journal of Periodontology* (1984), 55(6), 325-335
- Mallet, L., Spinewine, A. & Huang, A. (2007). Prescribing In Elderly People 2: The challenge of managing drug interactions in elderly people. *The Lancet*, 370, 185–191.
- Malmstrom, K., Sapre, A., Coughlin, H., Agrawal, N. G. B., Mazenko, R. S., & Fricke, J. R. (2004). Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. *Clinical Therapeutics*, 26(5), 667–679.
- Marra, F., George, D., Chong, M., Sutherland, S. & Patrick, D. M. (2016). Antibiotic prescribing by dentists has increased: Why? *Journal of the American Dental Association* (1939), 147(5), 320–327. Disponível em: <http://jada.ada.org>
- Mashoto, K. O., Astrøm, A. N., David, J., & Masalu, J. R. (2009). Dental pain, oral impacts and perceived need for dental treatment in Tanzanian school students: a cross-sectional study. *Health and Quality of Life Outcomes*, 7, 73.
- Matalová, P., Urbánek, K. & Anzenbacher, P. (2016). Specific features of pharmacokinetics in children. *Drug Metabolism Reviews*, 48(1), 70–79.
- Merlos, A., Vinuesa, T., Jané-Salas, E., López-López, J. & Viñas, M. (2014). Antimicrobial prophylaxis in dentistry. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2(4), 232–238.
- Norma 006/2014. Duração de Terapêutica Antibiótica (2014). Lisboa: Direção Geral da Saúde. Acedida a 30 de Outubro de 2016
- Norma 062/2011. Prescrição de Analgésicos em Patologia Dentária (2011). Lisboa: Direção Geral da Saúde. Acedida a 30 de Outubro de 2016
- Norma 064/2011. Prescrição de Antibióticos em Patologia Dentária (2011). Lisboa: Direção Geral da Saúde. Acedida a 30 de Outubro de 2016

- O'Hara, K., Wright, I. M. R., Schneider, J. J., Jones, A. L. & Martin, J. H. (2015). Pharmacokinetics in neonatal prescribing: Evidence base, paradigms and the future. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 80(6), 1281–1288.
- Oberoi, S. S., Dhingra, C., Sharma, G. & Sardana, D. (2015). Antibiotics in dental practice: How justified are we. *International Dental Journal*, 65(1), 4–10.
- Østensen, M. (1998). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 27(sup107), 128–132.
- Palmer, N., Pealing, R., Ireland, R. & Martin, M. (2000). A study of therapeutic antibiotic prescribing in National Health Service general dental practice in England. *British Dental Journal*, 188(10), 554–558.
- Patil, S., Thakur, R., K, M., Paul, S. T. & Gadicherla, P. (2013). Oral Health Coalition: Knowledge, Attitude, Practice Behaviours among Gynaecologists and Dental Practitioners. *Journal of International Oral Health : JIOH*, 5(1), 8–15.
- Patrignani P., Campone. M. L., Tacconelli S. (2003). Clinical pharmacology of etoricoxib: A novel selective COX-2 inhibitor. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 269–282.
- Pejčić, A., Kesić, L., Obradović, R. & Mirković, D. (2010). Antibiotics in the Management of Periodontal Disease. *Scientific Journal of the Faculty of Medicine*, 27(2), 85–92.
- Petersen, P. E., Bourgeois, D., Ogawa, H., Estupinan-Day, S. & Ndiaye, C. (2005). The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bulletin of the World Health Organization*, 83(9), 661–669.
- Pineda, L. C. & Watt, K. M. (2015). New antibiotic dosing in infants. *Clinics in Perinatology*, 42(1), 105–117.
- Poveda Roda, R., Bagan, J. V., Sanchis Bielsa, J. M. & Carbonell Pastor, E. (2007). Antibiotic use in dental practice. A review. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 12(3), E186-92.
- Poveda Roda, R., Vicente Bagán, J., Jiménez Soriano, Y. & Gallud Romero, L. (2007). Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dental practice. A review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 12:E10-8.

- Preshaw, P. M., Hefti, A. F., Jepsen, S., Etienne, D., Walker, C. & Bradshaw, M. H. (2004). Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis. A review. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(9), 697–707.
- Preshaw, P. M., Novak, M. J., Mellonig, J., Magnusson, I., Polson, A., Giannobile, W. V., ... Bradshaw, M. H. (2008). Modified-Release Subantimicrobial Dose Doxycycline Enhances Scaling and Root Planing in Subjects With Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*, 79(3), 440–452. JOUR.
- Puvanendran, R., Huey, J. C. M. & Pasupathy, S. (2009). Necrotizing fasciitis. *Canadian Family Physician Médecin de Famille Canadien*, 55(10), 981–7.
- Ramu, C. & Padmanabhan, T. V. (2012). Indications of antibiotic prophylaxis in dental practice-Review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(9), 749–754.
- Rautemaa, R., Lauhio, A., Cullinan, M. P. & Seymour, G. J. (2007). Oral infections and systemic disease--an emerging problem in medicine. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 13(11), 1041–1047.
- Sá Del Fiol, F., Gerenutti, M. & Groppo, F. C. (2005). Antibiotics and pregnancy. *Pharmazie*, 60(7), 483–493.
- Sera, L. C. & McPherson, M. L. (2012). Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Changes Associated with Aging and Implications for Drug Therapy. *Clinics in Geriatric Medicine*, 28(2), 273–286.
- Silva, L. B. (2016). ANTIBIOTIC THERAPY IN PERICORONITIS: A CASE REPORT. *Global Journal for Research Analysis*, 5(3), 363–364.
- Sollecito, T. P., Abt, E., Lockhart, P. B., Truelove, E., Paumier, T. M., Tracy, S. L., ... Frantsve-Hawley, J. (2015). The use of prophylactic antibiotics prior to Dental procedures in patients with prosthetic joints: Evidence-based clinical practice guideline for dental practitioners-a report of the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *Journal of the American Dental Association*, 146(1), 11–16.

- Sorsa, T., Tervahartiala, T., Leppilahti, J., Hernandez, M., Gamonal, J., Tuomainen, A. M., ... Mäntylä, P. (2011). Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker in periodontitis and cardiovascular diseases. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracyclines. *Pharmacological Research*, 63(2), 108–113.
- Sweeney, L. C., Dave, J., Chambers, P. A. & Heritage, J. (2004). Antibiotic resistance in general dental practice—a cause for concern? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 5353(4), 567–576.
- Tancawan, A. L., Pato, M. N., Abidin, K. Z., Asari, A. S. M., Thong, T. X., Kochhar, P., ... Barker, K. (2015). Amoxicillin/Clavulanic Acid for the Treatment of Odontogenic Infections: A Randomised Study Comparing Efficacy and Tolerability versus Clindamycin. *International Journal of Dentistry*, 2015.
- Tanwir, F., Marrone, G. & Lundborg, C. S. (2013). Knowledge and reported practice of antibiotic prescription by dentists for common oral problems. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 23(4), 276–281.
- The Challenge of Oral Disease – A call for global action. The Oral Health Atlas. 2nd ed. Geneva: FDI World Dental Federation; 2015 Disponivel em: http://www.fdiworldental.org/media/77552/complete_oh_atlas.pdf
- Turnheim, K. (2003). When drug therapy gets old: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Experimental Gerontology*, 38(8), 843–853.
- Turnheim, K. (2004). Drug therapy in the elderly. *Experimental Gerontology*, 39(11–12 SPEC. ISS.), 1731–1738.
- Vuyk, J. (2003). Pharmacodynamics in the elderly. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 17(2), 207–218.
- Ward, B. & Alexander-Williams, J. M. (1999). Paracetamol revisited: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Acute Pain*, 2(3), 139–149.
- Wickens, H. J. & Jacklin, A. (2006). Impact of the hospital pharmacy initiative for promoting prudent use of antibiotics in hospitals in England. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58(6), 1230–1237.

- Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. (2008). Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. *The Journal of the American Dental Association* (2008), 139, S3–S9, S11–S24.
- World Health Organization. (2015). WHO Model List of Essential Medicines for Children - 5th List (April 2015), 5(April), 1–45. acedido em: 30 de Outubro de 2016; Disponível em: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EMLc_2015_FINAL_amended_AUG2015.pdf?ua=1
- Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B., Mariotti, A. & Neidle, E. A. (2010). *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry* (6th Ed). St. Louis: Elsevier Health Sciences. Disponível em https://books.google.pt/books/about/Pharmacology_and_Therapeutics_for_Dentis.html?id=utVOHYuhxioC&redir_esc=y
- Zandbergen, D., Else Slot, D., Niederman, R. & Van der Weijden, F. A. (2016). The concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole compared to scaling and root planing alone in treating periodontitis: =a systematic review=. *BMC Oral Health*, 1(6), 2–7. Disponível em: <https://bmcoralhealth.biomedcentral.com/>
- Zhu, H., Lin, X., Zheng, P., & Chen, H. (2015). Inflammatory cytokine levels in patients with periodontitis and / or coronary heart disease, 2215 *Int J Clin Exp Pathol* 2015 8(2), 2214–2220. Disponível em <http://www.ijcep.com/>

Anexo 1- Folha de Registo Clínico

[illegible]

Anexo 2- Folha de registo farmacoterapêutico (continuação)

[illegible]

Anexo 2- Folha de registro farmacoterapêutico (continuação)

[illegible]