



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**INTERACÇÕES FARMACOLÓGICAS COM OS PRINCIPAIS GRUPOS
FARMACOLÓGICOS PRESCRITOS EM MEDICINA DENTÁRIA**

Trabalho submetido por
Ana Filipa Pereira Fernandes da Silva
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Fevereiro de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**INTERACÇÕES FARMACOLÓGICAS COM OS PRINCIPAIS GRUPOS
FARMACOLÓGICOS PRESCRITOS EM MEDICINA DENTÁRIA**

Trabalho submetido por
Ana Filipa Pereira Fernandes da Silva
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor Pedro Miguel Antunes Oliveira

Fevereiro 2019

Agradecimentos

Terminada mais uma etapa importante na minha vida, quero apenas agradecer a todos aqueles que, directa ou indirectamente, contribuíram para que chegasse onde cheguei.

Ao Professor Dr. Pedro Oliveira, meu orientador, por toda a sua amabilidade e disponibilidade.

Aos meus pais, Manuel Orlando Silva e Leonor Silva, obrigada por tudo!

À minha irmã Inês por acreditar sempre que eu iria conseguir. Nunca em momento algum deixou de acreditar.

Aos meus sobrinhos, Tomás e Afonso por me darem tanta alegria.

À minha avó Adelaide que sempre acompanhou o meu curso, sabia todas as datas dos exames e nunca se esqueceu de orar por mim.

Ao meu avô Fernando! Apesar de já não estares presente fisicamente nunca te esquecerei, o meu carinho por ti será para sempre!

Ao meu avô Orlando! O seu maior sonho era ver-me formada em Medicina Dentária, espero que estejas a “ver daí de cima avô”, consegui!

À minha avó Alda pelo apoio.

À Angelina por tudo!

A certas pessoas que se cruzaram comigo no Instituto Egas Moniz.

Por último mas em primeiro, a Deus.

Resumo

Este trabalho pretende abordar, de uma forma geral, os principais grupos farmacológicos mais prescritos na área de Medicina Dentária e as suas interacções medicamentosas.

A interacção medicamentosa consiste na alteração da actividade farmacológica de um fármaco provocada pela administração de outro e traduz-se numa resposta farmacológica diferente da prevista quando o mesmo fármaco é administrado isoladamente. As interacções são uma realidade nos dias de hoje, não só devido ao elevado número de doentes polimedicados decorrentes de diversas patologias existentes, como também por um grave problema de saúde pública em Portugal, a “auto-medicação”. São classificadas tendo em conta o mecanismo de acção envolvido (farmacocinéticas ou farmacodinâmicas) e as substâncias que nelas intervêm (fármacos, alimentos ou produtos naturais).

O Médico Dentista confronta-se muitas vezes com doentes com infecções, processos inflamatórios e por norma prescreve mais do que um fármaco. Torna-se assim importante saber prescrever de forma correcta evitando dessa forma interacções medicamentosas que podem acabar por ser fatais.

Palavras-chave: Medicina Dentária; grupos farmacológicos; mecanismos de acção, interacções medicamentosas.

Abstract

This work aims to address, in a general way, the main pharmacological groups most prescribed in the area of Dental Medicine and their interactions.

The drug interaction consists of altering the pharmacological activity of one drug caused by the administration of another and translates into a pharmacological response different from the anticipated when the same drug is administered by itself. Interactions are a reality today, not only due to the high number of polimedicated patients due to several existing pathologies, but also by a serious public health issue in Portugal, "self-medication". They are classified considering the mechanism of action involved (pharmacokinetics or pharmacodynamics) and the substances involved (drugs, food or natural products).

The dentist frequently encounters patients with infections, inflammatory processes, and prescribes more than one drug. It is therefore important to know how to correctly prescribe, thus avoiding drug interactions that can end up being fatal.

In the course of this dissertation I will develop not only the therapeutic indication of the most prescribed drugs but also their drug interactions.

Keywords: Dentists; pharmacological groups; mechanisms of action; drug interaction

Índice Geral

I. INTRODUÇÃO	13
1. Interações medicamentosas	13
2. Tipos de interações medicamentosas	14
3. Factores de risco das interações medicamentosas	16
II. DESENVOLVIMENTO	19
Grupos farmacológicos mais prescritos em Medicina Dentária	19
1. Antibióticos	19
1.1. Antibióticos betalactâmicos	23
1.1.1 Mecanismos de acção	26
1.2 Outros antibióticos	27
1.3 Interações medicamentosas	30
2. Anti-inflamatórios	34
2.1 Mecanismos de acção	37
2.2 Interações medicamentosas	38
3. Analgésicos	41
3.1 Mecanismos de acção	44
3.2 Interações medicamentosas	44
4. Anti-sépticos	45
4.1 Mecanismos de acção	46
4.2 Interações medicamentosas	46
5. Fluoreto	46
5.1 Mecanismos de acção	47
5.2 Interações medicamentosas	47
6. Anestésicos locais	48
6.1 Mecanismos de acção	49
6.2 Interações medicamentosas	49
7. Anti-depressivos	49
7.1 Mecanismos de acção	50
7.2 Interações medicamentosas	51
8. Anti-epiléticos	51
8.1 Mecanismos de acção	52
8.2 Interações medicamentosas	52
III. CONCLUSÃO	55
IV. BIBLIOGRAFIA	57

Índice de tabelas

Tabela 1- Factores de risco para interacções medicamentosas	17
Tabela 2 - Microrganismos mais prevalentes na cavidade oral.....	20
Tabela 3 - Família de antibióticos/mecanismo de acção	22
Tabela 4 - Antibióticos mais utilizados em Medicina Dentária e respectivas doses	23
Tabela 5 - Antibióticos betalactâmicos.	24
Tabela 6 - Interacções de alguns dos antibióticos.	33
Tabela 7 - AINE mais prescritos em Medicina Dentária	36

Índice de figuras

Figura 1-Etapas farmacocinéticas.....	16
Figura 2 - Principais mecanismos de acção dos antibióticos sobre as bactérias	21
Figura 3 - Mecanismo de acção dos AINE	38
Figura 4 - Diferentes tipos de escalas de dor.....	42
Figura 5 - Prescrição de um regime analgésico	43

Lista de siglas

AAS: Ácido Acetilsalicílico

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ADH: *Anti-diuretic Hormone*

ADME: Absorção, Distribuição, Metabolização e Eliminação

ADT: Anti-depressivos tricíclicos

AINE: Anti-inflamatório não esteróide

ARN: Ácido ribonucleico

ATM: Articulação Temporo-Mandibular

COX: Ciclo-Oxigenase

COX1: Ciclo-Oxigenase 1

COX2: Ciclo-Oxigenase 2

COX3: Ciclo-Oxigenase 3

DGS: Direcção Geral da Saúde

Gram+: Gram Positivo

Gram-: Gram Negativo

GUNA: Gengivite ulcerativa necrosante aguda

IASP: *International Association for the Study of Pain*

INFARMED: Instituto Nacional de Farmácia e do Medicamento

IM: Interações medicamentosas

IMAO: Inibidores da monoamina oxidase

ISRS: Inibidores selectivos da recaptção de serotonina

NAPQI: N-acetil-p-benzo-quinona imina

OMD: Ordem dos Médicos Dentistas

PBP: Proteínas de Ligação à Penicilina (*Penicilin Binding Proteins*)

PBP2- *Penicillin-binding protein 2*

PG: Prostaglandina

RAM: Reacções Adversas Medicamentosas

I. INTRODUÇÃO

1. Interações medicamentosas

Qualquer doente que esteja polimedicado, ou seja, que tome mais do que um medicamento pode estar sujeito a uma interação medicamentosa. Muitas destas interações são clinicamente irrelevantes, no entanto, a evidência mostra que há interações medicamentosas graves e potencialmente fatais (Warholak, Menke, Hines, Murphy, Reel, 2011). Nem todas as interações ocorrem devido à presença de fármacos. Podem também ocorrer devido à presença de alimentos, como o caso do leite, ou de outras substâncias, como o álcool (Bertollo, Demartini, e Piato, 2013).

Por norma, quando se fala em interações medicamentosas, automaticamente associa-se exclusivamente a interações entre dois ou mais fármacos. No entanto, importa referir que as interações também podem ocorrer entre fármacos e produtos naturais ou, até mesmo, entre fármacos e alimentos (Ionesco e Caira, 2005).

Nem todos os fármacos são medicamentos. Por fármaco entende-se todo o agente químico que altera as funções dos seres vivos (Guimarães, Moura, Silva, 2014). De acordo com o estipulado no Diário da República n.º 167, Série I de 2006-08-30, Decreto-Lei n.º 176/2006, o medicamento é “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma acção farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (Diário da República, 2006).

Existem diversas definições de interações medicamentosas, o Instituto Nacional de Farmácia e do Medicamento (INFARMED), por exemplo, define como uma resposta de um fármaco que varia na sua intensidade e no seu tempo de acção quando se encontra na presença de outro fármaco (Infarmed, 2011a). Outros autores definem como uma “modulação da actividade farmacológica de um fármaco pela administração de outro fármaco” traduzindo-se depois numa resposta farmacológica diferente da esperada quando administrados de maneira isolada (Monteiro, Marques e Ribeiro, 2007).

Essas interações resultam ou num aumento ou numa diminuição do efeito de um dos fármacos, ou até dos dois, ou produzem um novo efeito que isoladamente nenhum dos fármacos produziria (Guimarães, Moura, Silva, 2014). Muitas dessas interações podem resultar favoravelmente, por exemplo, quando há um aumento da

eficácia terapêutica, quando os efeitos tóxicos são mínimos ou quando há uma maior duração de efeito. No entanto, também é possível acontecer o oposto, como a redução do efeito terapêutico ou surgimento de efeitos não esperados e prejudiciais, que podem resultar na necessidade de internamento do doente ou até na sua morte (Cascorbi, 2012).

Calcula-se que 17% das Reações Adversas a Medicamentos (RAM) estejam relacionadas com interações medicamentosas (Monteiro et al., 2007).

Nas interações medicamentosas (IM), o fármaco cujo efeito foi afectado pela interacção classifica-se como fármaco objecto, enquanto que ao fármaco responsável pela interacção atribui-se o conceito de fármaco precipitante (Harrington et al., 2011).

Com a constante evolução no mundo farmacêutico, a variedade de medicamentos acessível à população tem vindo a aumentar e, conseqüentemente, decorre um número maior de IM (Brewer e Williams, 2012). No entanto é possível antever uma IM, desde que se conheça detalhadamente o mecanismo de acção e farmacocinética do fármaco em questão (Cascorbi, 2012). Interações podem ocorrer sempre, porém, a probabilidade aumenta quando os fármacos são administrados pela mesma via (Katzung, 2006). Certos autores referem que a probabilidade de ocorrência de interações é de 50 % no caso dos doentes que utilizam cinco medicamentos, a percentagem sobe para o dobro quando administrados sete medicamentos (Monteiro et al., 2007).

É frequente prescrever-se mais do que um medicamento ao mesmo tempo e sabe-se que quanto mais medicação um doente faz mais provável é a ocorrência de interações. A Medicina Dentária e a Farmacologia são duas ciências que se “relacionam” diariamente e por isso o Médico Dentista deve ter a preocupação de saber cada vez mais e ter um conhecimento alargado sobre a medicação prescrita nesta área minimizando assim a ocorrência de interações (Padoin, K., Comarella, L., e Solda, 2018). É extremamente importante que aquele antes de agir e prescrever, um ou mais fármacos, tenha o cuidado de fazer uma correcta e detalhada anamnese, recolhendo toda a informação possível da medicação “feita” pelo doente, as suas patologias associadas e os seus hábitos sociais, evitando assim possíveis efeitos adversos e episódios de toxicidade (Grégio, Andrade, Bazei, e Gama, 2011).

2. Tipos de interações medicamentosas

As interações farmacológicas podem ser provocadas por três tipos de mecanismos: farmacodinâmicos, farmacocinéticos ou farmacêuticos/incompatibilidade farmacêutica (Monteiro e al. 2007).

As interações farmacêuticas, também designadas por interações de fármacos “*in vitro*”, ocorrem quando os constituintes dos dois fármacos não são compatíveis química e/ou fisicamente. Por não chegarem a ser administrados não têm um papel importante que diz respeito a IM (Rodrigues, H.L, 2009).

Classifica-se uma interação como farmacodinâmica quando há uma alteração no efeito terapêutico que pode ser aditivo, sinérgico ou antagónico, ou seja, este tipo de interação ocorre quando os fármacos actuam no mesmo local de acção do receptor (Corrie e Hardman, 2017).

As interações farmacocinéticas podem ocorrer quando um fármaco altera noutro fármaco o processo de absorção, distribuição, metabolização ou a eliminação (Figura 1). Estes processos são determinantes no início, intensidade e duração da acção do fármaco (Rodrigues, H.L 2009). O processo de absorção traduz-se na passagem desde do local onde o fármaco é depositado até atingir a circulação sanguínea. A única via de administração em que a absorção não existe é a via intravenosa uma vez que é introduzido de forma directa para a corrente sanguínea. O fármaco após administrado, via oral ou tópica, tem de atravessar as membranas celulares e fá-lo recorrendo a mecanismos de difusão facilitada, difusão passiva, transporte activo ou pinocitose. A motilidade gastrointestinal, o pH do meio que no caso do estômago é ácido, o fluxo sanguíneo no local de absorção, a área de absorção, o tempo de contacto e a espessura da membrana celular são factores condicionantes no que diz respeito à absorção do fármaco e, conseqüentemente, à sua biodisponibilidade (Guimarães et al., 2014). Chegando à corrente sanguínea, as moléculas do fármaco são transferidas para tecidos do organismo e a este processo chama-se distribuição. Os fármacos são transportados no seu estado livre ou através de ligações com proteínas plasmáticas sendo a albumina, a glicoproteína-P e lipoproteína os transportadores mais importantes (Palleria et al., 2013). No entanto, apenas os fármacos não ligados são livres e são distribuídos nos tecidos, primeiramente nos mais irrigados como os rins e depois nos menos irrigados como o músculo esquelético (Patel e Pharm, 2018). Segue-se a metabolização, processo onde ocorre a transformação do fármaco em metabolitos ajudando na sua eliminação do organismo. Por fim, o último processo denomina-se de eliminação, ou seja, a saída do fármaco do organismo, que pode acontecer por diversas vias como pela urina ou bÍlis. No geral, os fármacos têm a via renal como a principal. Resumindo, à medida que os fármacos vão sendo absorvidos, as fracções que chegam ao sangue vão-se distribuindo

pelo organismo. Na mesma altura decorre a biotransformação de uma parte do fármaco, enquanto outra parte, é eliminada (Guimarães et al 2014).

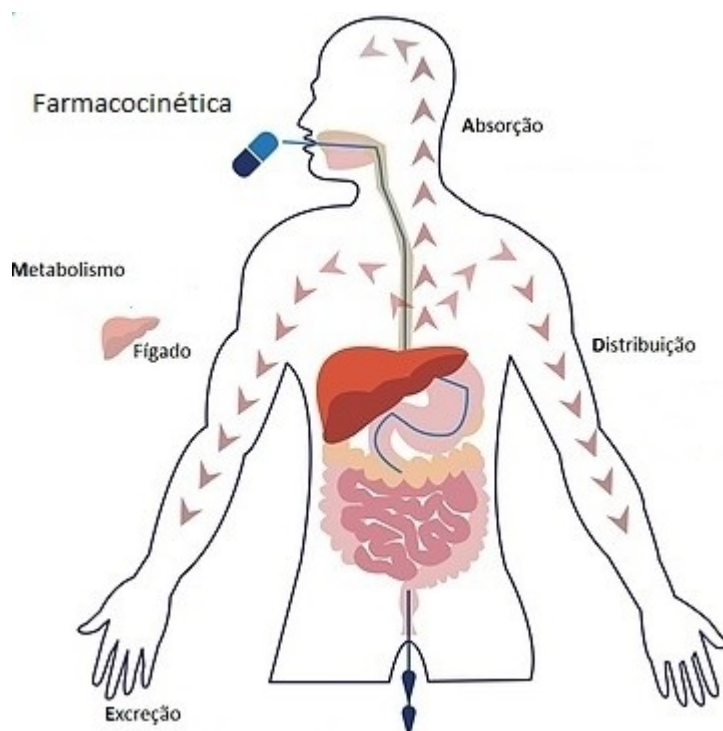


Figura 1-Etapas farmacocinéticas (Adaptado de European Patients' Academy).

Para se compreender melhor o mecanismo das interações é importante referir os componentes do mecanismo de metabolização e distribuição dos medicamentos. O metabolismo da maior parte dos fármacos engloba duas reacções: na do tipo I assiste-se a reacções oxidativas, redutoras e hidrolíticas e o sistema enzimático mais importante desta fase é o do citocromo P450. As enzimas do complexo do Citocromo P450 (CYP P450) são as enzimas microsossomais envolvidas na biotransformação dos medicamentos e é no fígado que se encontram a maior parte delas. Na reacção tipo II assiste-se a uma conjugação com uma substância endógena (ex. ácido glucurónico). Qualquer que seja o processo, o objectivo é tornar o fármaco mais fácil de excretar (Zhang, Zhang, Zhao, & Huang, 2009).

3. Factores de risco das interações medicamentosas

O próprio doente e a medicação são referenciados como factores de risco quando se fala em IM (ver tabela 1). No que diz respeito ao doente, é importante salientar que nem todas as pessoas apresentam a mesma reacção ao mesmo medicamento. Há muitos

aspectos que influenciam, como referido na tabela 1, nomeadamente a genética, etnia, género, função renal e hepática, co morbilidades, alergias, estado nutricional, idade, entre outros (Monteiro et al., 2007). Por exemplo, no que diz respeito ao género: o sexo feminino por apresentar uma maior percentagem de gordura e menor teor de água corporal total relativamente ao sexo masculino, torna as mulheres mais susceptíveis a interações como, por exemplo, medicamento-álcool pois ao ingerirem as mesmas quantidades de álcool, apresentam uma menor distribuição deste e por conseguinte concentrações mais elevadas (Donarelli, 2004 e Duquet, 2008). A idade também é considerada um factor de risco. Por exemplo, nos idosos os processos fisiológicos, fisiopatológicos e também farmacocinéticos tornam-se mais complexos. Alguns idosos têm patologias crónicas associadas condicionantes dos processos de metabolização como é o caso da insuficiência renal e hepática. As crianças também são consideradas um grupo de risco por terem um metabolismo diferente (Monteiro et al., 2007). Outro factor relevante, a polimedicação que, de acordo com a literatura, traduz-se no consumo simultâneo de pelo menos cinco fármacos. Quanto mais medicação o doente faz mais interações pode estar sujeito (Pinto, Lobo, Bação e Bacelar-Nicolau, 2010).

Tabela 1- Factores de risco para interações medicamentosas. (Adaptado de Monteiro et al 2007)

Indivíduo (Doente)	Fármacos	Prescrição
Polimorfismo genético	Margem terapêutica estreita	Ambulatório/Hospitalar
População idosa	Inibição/Indução enzimática	Prescrições múltiplas
Sexo feminino	Ligação elevada a proteínas plasmáticas	
Múltiplas patologias	Posologia	
Polifarmácia	Fármacos novos	

Outro factor importante, que também pode contribuir para a ocorrência de IM, é a auto-medicação. Por auto-medicação entende-se quando o doente por iniciativa própria opta por um determinado medicamento sem ter consultado um profissional de saúde, ou seja, toma o medicamento sem prescrição médica (Guerreiro, 2015).

II. DESENVOLVIMENTO

Grupos farmacológicos mais prescritos em Medicina Dentária

Em Medicina Dentária existem diversas abordagens terapêuticas sendo a farmacoterapia a eleita (Fernandes, 2006). De acordo com alguns estudos, os grupos terapêuticos mais prescritos nesta especialidade são os antibióticos, os anti-inflamatórios não esteróides e esteróides, os analgésicos, os anestésicos locais, os anti-sépticos e por último os fluoretos (Mohan, Gupta, Shenoy, e Parolia, 2011). No entanto, grupos como os anti-depressivos e os anti-epiléticos têm também sido bastantes prescritos, nomeadamente, os anti-epiléticos para terapêutica da nevralgia do trigémio (Rodrigues et al., 2014).

Nesta área da medicina as infeções tem origem em infeções odontogénicas, pelo que, a prescrição de antibióticos é significativa (Dar-Odeh, Abu-Hammad, Al-Omiri, Khraisat, e Shehabi, 2010). As penicilinas são os antibióticos mais prescritos nesta especialidade médica (Dar-Odeh et al., 2010). Ainda relativamente a este grupo farmacológico e de acordo com alguns estudos recentes produzidos nos Estados Unidos da América, Austrália, Holanda e Reino Unido, constatou-se que os médicos dentistas prescrevem de uma forma errada, tanto de modo terapêutico como profilático (Mendonça et al., 2010). Portugal também não é exceção (Ramalinho, Ribeirinho, Vieira, e Cabrita, 2012). É um dos países que mais prescreve este grupo e que tem a taxa mais elevada de resistências bacterianas (Costa, 2017).

1. Antibióticos

A prescrição antibiótica nesta especialidade médica decorre perante duas situações concretas: como terapêutica anti-infecciosa ou como profilaxia (Palmer, Martin, Pealing, Ireland, Roy, Smith e Bagg, 2001).

O ano de 1928 ficou marcado pela descoberta do primeiro antibiótico (a penicilina) por Alexander Fleming, um momento histórico no mundo da medicina. No entanto só em 1941 é que a penicilina começou a ser utilizada na prática clínica (Yagiela e Neidle, 2011).

Um estudo recente concluiu que a classe que mais prescreve antibioterapia é a dos médicos dentistas (Marra, George, Chong, Sutherland e Patrick, 2016). Estima-se que, a

nível global, os médicos dentistas prescrevem 7 a 13% de todos os antibióticos (Direcção geral da Saúde, 2014). No entanto, apesar da sua ampla utilização em Medicina Dentária, ainda não há uma uniformidade de critérios quanto ao seu uso o que leva muitas vezes a erros de prescrição (Bascones Martínez et al., 2004)(Poveda Roda et al., 2007).

De acordo com a Direcção Geral de Saúde (DGS) a opção de um antibiótico para uma infecção deve ter em conta por um lado, a história clínica do doente e o estado de saúde em geral e por outro, o possível agente etiológico, o espectro bacteriano e farmacocinética da substância activa (Direcção Geral da Saúde, 2014).

Muitas das vezes, os profissionais de saúde recorrem à prescrição de antibióticos sem realizarem exames laboratoriais ou antibiogramas, métodos de análise fundamentais para identificar os microrganismos presentes na infecção em causa, ou seja, tem uma abordagem mais empírica. Os microrganismos mais frequentes constam da tabela 2 (Bascones Martínez et al., 2004).

Tabela 2 - Microrganismos mais prevalentes na cavidade oral (Adaptado de Bascones Martinez, 2004)

<i>Streptococos</i>	<i>Eubacterium</i>
<i>Actinomyces</i>	<i>Lactobacterium</i>
<i>Veillonella</i>	<i>Capnocytophaga</i>
<i>Fusobacterium</i>	<i>Eiknella</i>
<i>Porphyromonas</i>	<i>Leptotrichia</i>
<i>Prevotella</i>	<i>Peptostreptococcus</i>
<i>Treponema</i>	<i>Staphylococcus</i>
<i>Neisseria</i>	<i>Propionibacterium</i>
<i>Haemophilus</i>	<i>Gemella</i>
<i>Corynebacterium</i>	<i>Rothia</i>
<i>Granulicatella</i>	<i>Abiotrophia</i>

Desconhecendo ao certo o microrganismo em causa, os médicos dentistas optam por prescrever antibióticos de largo espectro de acção, diminuindo assim a sua eficácia e contribuindo para o aparecimento, cada vez mais, de bactérias resistentes (Direcção Geral da Saúde, 2014).

Assim e sem surpresas, a Medicina Dentária, é uma das áreas que contribui para o aparecimento de resistências bacterianas, não obstante da Associação Americana de Medicina Dentária ou da DGS em Portugal ter determinado regras de utilização de

antibióticos, com o objectivo de combater e prevenir o desenvolvimento dessas mesmas resistências (Fernandes, M.H, 2006 e (Wannmacher, L. e Ferreira, 2012).

Classificação dos antibióticos

Os antibióticos podem ser classificados de acordo como actuam sobre as bactérias, sendo bactericidas ou bacteriostáticas (Guimarães, D., Momesso, L. e Pupo, M., 2010). Nos antibióticos que promovem a morte das bactérias incluem-se os betalactâmicos, aminoglicosídeos, quinolonas, glicopeptídeos e rifampicina. Os antibióticos bacteriostáticos incluem-se os macrólidos, as sulfonamidas, tetraciclina entre outros (Brugueras e Garcia, 1998). São também classificados segundo o mecanismo de acção. A forma como actuam nas bactérias-alvo de forma a neutralizá-las ou eliminá-las. Assim sendo os antibióticos podem ser divididos em 5 grupos (Guimarães, S., Moura, D. e Silva, P. 2014):

1. Inibição da síntese da parede bacteriana
2. Modificação da permeabilidade da membrana citoplasmática
3. Alteração da síntese dos ácidos nucleicos
4. Inibição da síntese proteica por acção sobre os ribossomas
5. Inibição de diversas enzimas do metabolismo citoplasmático

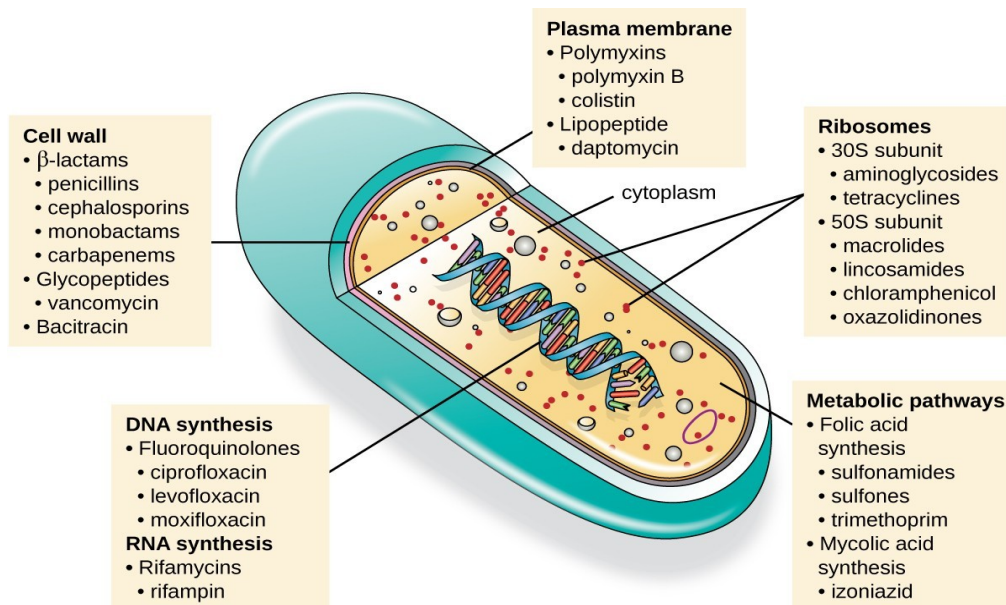


Figura 2-Principais mecanismos de acção dos antibióticos sobre as bactérias (Adaptado de Lumen microbiology)

Relativamente à classificação farmacológica a divisão dos antibióticos é feita por classes, sendo que cada classe dará origem a grupos ou famílias que, por sua vez, darão origem a subgrupos (Almeida A., 2005).

Tabela 3 - Família de antibióticos/mecanismo de acção (Adaptado de Caramona et al 2013)

Mecanismos de acção	Inibição da parede celular	Inibição da membrana plasmática	Inibição da síntese proteica	Inibição da síntese de ácidos nucleicos	Inibição dos processos metabólicos
Famílias de antibióticos	Betalactâmicos Glicopeptídeos	Polimixinas Daptomicina	Aminoglicosídeos Cloranfenicol Macrólidos	Rifampicina Metronidazol Quinolonas	Sulfonamidas

Antibióticos mais prescritos em Medicina Dentária

Sabe-se que a amoxicilina, amoxicilina associada ao ácido clavulânico, amoxicilina mais metronidazol e a clindamicina têm um espectro de acção que cobre quase na totalidade os microrganismos responsáveis pela maioria das infecções dentárias. A amoxicilina é considerada o fármaco de primeira linha. Caso exista resistência, devido à presença de betalactamases, deve-se dar preferência ao ácido clavulânico mais amoxicilina uma vez que aquele restitui-lhe a actividade perdida relativamente às estirpes de *estafilococos*, *H. influenzae*, *E. Coli* e *gonococos* todos produtores de betalactamases (Guimarães et al, 2014).

No caso de hipersensibilidade aos betalactâmicos, a clindamicina é uma opção que tem um espectro adequado para os agentes das infecções dentárias, uma boa absorção e baixas resistências. Outra alternativa às penicilinas são macrólidos como a eritromicina, esta apenas deve ser utilizada nas infecções de menor gravidade (Direcção Geral da Saúde, 2014). Na tabela 4 encontram-se os antibióticos mais utilizados pelos médicos dentistas.

Em grávidas e lactantes deve-se evitar a administração de qualquer medicamento em mulheres nestas condições porém, se for decidido que o benefício é superior ao risco, pode-se administrar a classe de antibióticos betalactâmicos. O grupo das penicilinas é o mais seguro, apesar de alguns atravessarem a barreira placentária, como

a amoxicilina, no entanto existem outros que não como é o caso da dicloxacilina. As cefalosporinas devem ser apenas opção quando a infecção é muito grave e por curtos períodos de tempo. Na fase de amamentação deve preferir-se a amoxicilina, a dicloxacilina ou a oxacilina (Sousa, 2006).

Tabela 4 - Antibióticos mais utilizados em Medicina Dentária e respectivas doses (Adaptado de Direcção Geral da Saúde, 2014)

Denominação Comum Internacional	Dose adulto
Amoxicilina	1,5 a 3 g/dia – 3 vezes ao dia
Amoxicilina + Ácido Clavulânico	1,5 a 3 g/dia – 3 vezes ao dia
Azitromicina	500 mg/24 horas durante 3 dias
Claritromicina	250-500 mg/dose (2 tomas)
Clindamicina	150-450 mg/dose (4 tomas) (Não exceder 1800 mg/dia)
Gentamicina	80 mg/dose (3 tomas – IV/IM)
Metronidazol	1 a 1,5 g/dia (2 ou 3 tomas)
Minociclina	100 mg/dia (Dose única)
Penicilina G	12-24 ilhões U/dia (4 a 6 tomas – IV)

1.1 Antibióticos betalactâmicos

Quimicamente estruturam-se num anel betalactâmicos e inibem a síntese da parede bacteriana. Todos os grupos de antibióticos desta classe necessitam de manter o seu anel íntegro, caso contrário tornam-se inactivos. Este anel pode ser aberto por acção de betalactamases ou ácidos. Os antibióticos betalactâmicos podem ser de origem natural ou semi-sintética. Dentro da família dos antibióticos betalactâmicos estão as penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos e monobactamos, estes dois últimos por terem pouca utilização nesta área da medicina não serão desenvolvidos nesta monografia. Isto porque os carbapenemos além de não serem resistentes ao pH ácido do suco gástrico, têm indicação terapêutica para infecções muito graves como caso da septicémia. Os monobactamos são pouco activos contra bactérias anaeróbias e G+, predominantes nas patologias da cavidade oral (Guimarães et al., 2014).

Os inibidores das betalactamases, como o ácido clavulânico, são também considerados betalactâmicos, visto possuírem uma base idêntica (Guimarães et al, 2014).

Tabela 5 - Antibióticos betalactâmicos (Adaptado de Guimarães et al, 2014)

Grupos	1.Penicilina	2.Inibidores β -lactamases	3.Cefalosporinas	4.Carbapenemas	5.Monobactamos
Subgrupos	<p>Naturais (benzilpenicilina)</p> <p>Resistentes à inativação das betalactamases (dicloxaciclina)</p> <p>Espectro alargado (Aminopenicilinas)</p> <p>Activas apenas sobre Gram – (Amidinopenicilinas)</p>	<p>Ácido clavulânico</p> <p>Sulbactam</p> <p>Tazobactam</p>	<p>Primeira geração (Cefalexina)</p> <p>Segunda Geração (Cefoxitina)</p> <p>Terceira geração (Cefotaxime)</p> <p>Quarta geração (Cefadizima)</p>	<p>Imipenema</p> <p>Meropenema</p> <p>Ertapenemo</p>	<p>Aztreonam</p>

Apesar de todos os grupos terem o mesmo mecanismo de acção, os seus espectros de acção são diferentes (Guimarães, S. et al 2014).

Penicilinas

Um dos grupos mais importantes entre os antibióticos são as penicilinas. Estas são produzidas por fungos nomeadamente pelo *Penicillium chrysogenum* (Brunton et al 2011).

Dentro das penicilinas naturais encontram-se as benzilpenicilina (penicilina G) e a fenoximetilpenicilina (penicilina V). São sensíveis às betalactamases bacterianas, isto é, tornam-se inactivas na presença destas (Almeida, 2005).

No que diz respeito às penicilinas de espectro alargado existem aminopenicilinas, representado pela amoxicilina, ampicilina, bacampicilina e ciclacilina (Guimarães et al., 2014). De todas a amoxicilina é a mais usada em medicina dentária apresentando uma boa biodisponibilidade, cerca de 80%, quando administrada por via oral. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa (17%), mas mostra uma boa biodistribuição, em particular nas glândulas salivares, mucosa oral, tecidos oro-faciais, seios peri-nasais e amígdalas. Como todas as penicilinas, a amoxicilina tem a

capacidade não só de atravessar a placenta como passar para o leite materno e para o líquido cefalorraquidiano. A excreção deste medicamento é feita maioritariamente pela urina, por secreção tubular activa e outra parte é eliminada pela bÍlis (Almeida, 2005; e Brunton et al 2011 e Guimarães et al., 2014). A amoxicilina é considerada ineficaz quando a bactéria responsável pela infecção é produtora de betalactamases, sendo então prescrito nestes casos a combinação de amoxicilina com ácido clavulânico (Brunton et al 2011 e Guimarães et al., 2014).

As penicilinas activas apenas sobre Gram negativas como o próprio nome indica, tem a particularidade de serem activas apenas e só contra bactérias Gram -, isto porque estas ligam-se apenas a PBP2. São elas as aminopenicilinas, representadas pelo mecilinano (Guimarães et al., 2014).

Dentro das penicilinas resistentes à inactivação pelas betalactamases estafilocócicas estão as isoxazolpenicilinas e a meticlina. Relativamente às isoxazolpenicilinas no território nacional só são comercializadas as dicloxacilina e a flucloxacilina. Esta por apresentar uma maior disponibilidade e ser bem absorvida costuma ser a eleita por exemplo em tratamentos como o impetigo bolhoso, infecção causada pelas bactérias *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* por ou piodermes peri-orais (Guimarães et al., 2014).

Os inibidores de betalactamases

Embora tendo uma estrutura química bastante idêntica à dos betalactâmicos, tem uma actividade antibacteriana quase nula. A sua estrutura é parecida à das penicilinas, incluindo a ligação amida do grupo betalactâmico, possuindo porém uma cadeia lateral modificada, apresentando uma estrutura bicíclica. Esta característica faz com que este sub-grupo apresente afinidade com betalactamases produzidas por certas bactérias, evitando a destruição desse antibiótico quando administrados simultaneamente. Acabam por ter um “efeito suicida para impedir a acção do inimigo” (Guimarães et al., 2014). Actualmente são três os tipos de inibidores das betalactamases usados clinicamente: ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam.

O ácido clavulânico, produzido pela bactéria *Streptomyces clavuligerus*, é sem dúvida o mais usado na medicina oral. Geralmente é combinado com amoxicilina para

uma administração oral, ou com a ticarcilina para uma administração parentérica (Brunton et al 2011). A acção do ácido clavulânico estabelece-se através da ligação irreversível das betalactamases produzidas por bactérias Gram + e - (Almeida, A, 2005 e Brunton et al 2011). Esta associação é muitas vezes a primeira opção dos médicos dentistas porém os efeitos adversos sentem-se com maior frequência do que a administração singular de amoxicilina (Bascones Martínez et al., 2004) (Bergamaschi et al., 2006). A junção dos fármacos acima referidos aumenta o espectro de acção da amoxicilina, potenciando o efeito bactericida. A sua administração pode ser efectuada por via oral ou parentérica, no entanto a segunda via não é utilizada na prática de medicina dentária (Almeida, A. 2005; Brunton et al 2011 e Guimarães et al., 2014).

Cefalosporinas

A maioria das cefalosporinas quase não são utilizadas que diz respeito a tratamento das infecções orais. Isto acontece por duas razões: a maior parte não se encontra disponível por via oral mas apenas parentérica e por serem extremamente caras. Assim sendo, apenas se fará referência às cefalosporinas orais. Estas estão indicadas para infecções orais causadas pela bactéria *Klebsiella*, no entanto, por salvaguarda deve ser feito um estudo microbiológico. A cefalexina pertence ao grupo das cefalosporinas de primeira geração e destaca-se por atingir boas concentrações no osso alveolar, perfeito para utilizar em infecções dentárias (Almeida, A., 2005).

1.1.1 Mecanismos de acção

Todos os antibióticos betalactâmicos possuem uma acção bactericida, ou seja, provocam a morte das bactérias. Actuam por inibição da síntese da parede celular bacteriana, estrutura essencial da célula por manter a sua integridade. Ligam-se covalentemente a proteínas que estão localizadas na parte externa da membrana celular, as PBP, interrompendo a transpeptidação processo que finaliza a síntese da parede celular conferindo-lhe estabilidade e rigidez (Fernandes e Gomes, 2007).

1.2 Outros antibióticos

Existem outros grupos de antibióticos como os macrólidos, as lincosamidas, os aminoglicosídeos, as tetraciclina, sulfonamidas, os nitroimidazóis, glicopeptídeos e as quinolonas. O grupo dos aminoglicosídeos e das quinolonas, por terem pouca acção sobre a flora oral, não são muito utilizados na medicina dentária (Almeida, 2005; Bascones Martínez et al., 2004) e Guimarães et al., 2014).

Macrólidos

O grupo dos macrólidos é considerado bastante seguro. A sua designação deriva da presença de um anel lactónico macrocíclico existente na sua estrutura molecular (Guimarães et al 2014). Apresentam por norma efeito bacteriostático com inibição da síntese proteica, no entanto, quando são utilizados em concentrações elevadas apresentam efeito bactericida. Ligam-se a receptores da subunidade 50S da ribossoma, impedindo assim reacções de transpeptidação e translocação, com consequente inibição da síntese proteica. Azitromicina, claritromicina e eritromicina são aqueles se destacam na prática clínica dentária (Sousa, 2006 e Rodríguez-Alonso e Monje, 2009).

A eritromicina é um antibiótico natural com origem no microrganismo *Streptomyces erythraeus* e é conhecido por ter sido o primeiro macrólido a surgir. Nos dias de hoje, é um dos antibióticos mais seguros e com um espectro de acção razoável. É considerado o tratamento de primeira linha no tratamento de infecções do trato respiratório superior e inferior, pneumonia causada por *Streptococcus pneumoniae*, infecções de tecidos moles causados por *Streptococcus pyogenes* e sífilis precoce. No caso de doentes com alergia à penicilina é uma possível opção terapêutica (Guimarães et al, 2014).

A claritromicina tem um mecanismo de acção semelhante ao da eritromicina e o processo de resistência é comum aos dois antibióticos. A particularidade de na estrutura química ter o anel macrocíclico, formado por 14 átomos de carbono, confere-lhe o potencial de ser o macrólido com maior espectro de acção, acção mais prolongada nos tecidos e maior resistência no meio ácido (Almeida, A., 2005).

A azitromicina deriva da eritromicina e é o antibiótico mais recente do grupo dos macrólidos, definindo-se como um “azólido”. O mecanismo de acção é semelhante ao da claritromicina e eritromicina. Tal como os outros macrólidos, está indicado na profilaxia para a endocardite bacteriana (Almeida, A. 2005).

No caso de doentes que apresentem alergia aos betalactâmicos, a opção pela prescrição de um macrólido pode ser benéfica, porém, apenas nas infecções de menor gravidade (Direcção Geral da Saúde, 2014).

Lincomicinas

A lincomicina é um antibiótico natural com origem na bactéria *Streptomyces lincolnensis*. O antibiótico clindamicina deriva por semi-síntese da lincomicina. O facto da clindamicina apresentar melhor absorção oral e maior actividade antibacteriana comparativamente à lincomicina torna o uso clínico desta última obsoleto. A clindamicina em baixas concentrações é um antibiótico bacteriostático e bactericida em concentrações mais altas.

Tem uma larga acção sobre os patógenos envolvidos em infecções na cavidade oral sendo uma alternativa aos antibióticos betalactâmicos. Consegue ser uma boa opção pois actualmente ainda não representa grande resistência bacteriana. O seu uso terapêutico abrange infecções provocadas por anaeróbios que afectam o osso e os tecidos moles. É uma opção viável em doentes com hipersensibilidade à penicilina ou às cefalosporinas, principalmente em infecções por *estafilococos* e na profilaxia da endocardite bacteriana (Almeida, A., 2005).

Tetraciclinas

São o grupo antibiótico com o espectro de acção mais amplo, o que levou ao aparecimento de resistências, abrangendo microrganismos G⁺, G⁻, microplasma, clamídias, riquetsias e ainda alguns tipos de protozoários. Apresentam acção bacteriostática e o seu mecanismo de acção passa pelo bloqueio da síntese proteica da bactéria (Guimarães et. al, 2014).

É necessário ter alguma cautela quando se opta por prescrever um fármaco deste grupo, pois todas as tetraciclinas estão contra-indicadas a grávidas e a crianças com menos de nove anos. A deposição das tetraciclinas em zonas de crescimento ósseo pode afectar o seu crescimento e nos dentes pode provocar hipoplasia do esmalte e coloração

acastanhada (Infarmed, 2014). As alterações dentárias ocorrem devido ao mecanismo de quelação existente entre o antibiótico e o cálcio, depositando-se ortofosfato cálcico-tetraciclina nos tecidos dentários que se encontram na fase de mineralização, no momento em que o antibiótico é administrado. O nível de severidade das pigmentações depende do momento e da duração do tratamento, do tipo de tetraciclina e da sua posologia (De Sá, Fiol e Silva, 2005).

Em medicina dentária, excluindo os dois grupos de risco acima referidos, o domínio de escolha para aplicação das tetraciclinas é a Periodontologia. Para o tratamento da periodontite do adulto, segundo as recomendações da DGS, as tetraciclinas são a opção terapêutica sempre que o agente etiológico for o *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Direcção Geral da Saúde, 2014). A doxiciclina e minociclina são agentes activos cruciais no combate a agentes patogénicos como a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* devido às suas propriedades anticolagenases diminuindo a destruição dos tecidos periodontais e a reabsorção óssea. A clindamicina, não é tão eficaz contra a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* mas é fundamental contra coccus gram+ e bacilos anaeróbios gram- (Bidault, Chandad e Grenier, 2007). Também está documentado na literatura científica que a aplicação tópica em gel de minociclina revelou-se bastante eficaz numa fase aguda da doença periodontal em que predominam bactérias como *Bacteroides forsythus* e *porphyromonas gengivalis* (Rodríguez-Alonso e Monje, 2009).

A doxiciclina é a tetraciclina mais utilizada em medicina dentária, dado que apresenta a melhor taxa de penetração nos tecidos e provoca menos efeitos adversos (Rodríguez-Alonso e Monje, 2009).

Sulfonamidas

São antimicrobianos bacteriostáticos e inibem de uma forma competitiva a conversão de ácido p-aminobenzoico para diidropteroato. Foram os primeiros antibióticos a serem utilizados na prática médica (Guimarães et al 2014).

Nitroimidazóis

Na literatura científica, o metronidazol está classificado como o primeiro derivado do grupo nitroimidazólico. A sua metabolização é a nível hepático e a sua excreção maioritariamente pelas vias urinárias.

Este grupo apresenta uma actividade sobre bactérias anaeróbias e sobre determinados parasitas protozoários como, por exemplo, p. *Giardia intestinalis* [lamblia ou *Trichomonas vaginalis* (Guimarães et al.2014).

Glicopeptídeos

São estruturas cíclicas complexas e a sua estrutura molecular é composta por moléculas como aminoácidos e açúcares. São resistentes à acção de enzimas proteolíticas como as betalactamases. A vancomicina e a teicoplanina são os glicopeptídeos que tem maior importância (Guimarães et al, 2014).

1.3 Interações medicamentosas

A terapêutica antimicrobiana é por norma mais prolongada do que outros grupos farmacológicos utilizados em Medicina Dentária, conseqüentemente, o risco de ocorrência de IM e RAM são maiores (Hersh e Moore, 2008). As principais interações estão directamente relacionadas com a competitividade dos antibióticos pela ligação às proteínas plasmáticas, afectando principalmente fármacos que possuam uma alta afinidade de ligação e com a capacidade de inibição do citocromo P450. Isto traduz-se no aumento da concentração plasmática, sendo necessário particular atenção no caso de fármacos com uma reduzida janela terapêutica, onde pequenas oscilações nas doses podem causar graves consequências (Padoin, Comarella e Solda, C. 2018).

Na prática clínica, no que diz respeito a interações com os antibióticos, pode-se destacar a associação de determinados antibióticos e contraceptivos orais ou de alguns antibióticos e o grupo dos AINE (Westphal, J.,2000).

Penicilinas

Este grupo não deve ser administrado com antibióticos que o mecanismo de acção seja bacteriostático, tais como tetraciclina, macrólidos e sulfonamidas uma vez que os antibacterianos bacteriostáticos poderão interferir com a acção dos antibacterianos bactericidas (Diniz et al., 2009).

Não devem ser administradas também com fármacos como a enoxaparina e heparina uma vez que podem aumentar o tempo de hemorragia (Caramona et al., 2013).

É preciso também alguma cautela na prescrição de metotrexato com o grupo das penicilinas pois pode reduzir a excreção do metotrexato resultando num aumento potencial da sua toxicidade (Infarmed, 2018).

Devido à competição por parte do grupo das penicilinas e do grupo dos AINE, por locais de união das proteínas plasmáticas, existe a possibilidade do aumento dos efeitos tóxicos de ambos os fármacos (Diniz et al., 2009)

Cefalosporinas

Não devem ser administradas com medicamentos que causem nefrotoxicidade podendo ocorrer uma toxicidade aditiva.

Não é aconselhável a administração simultânea com antibióticos que o mecanismo de acção seja bacteriostático, tais como tetraciclina, macrólidos e sulfonamidas uma vez que os antibacterianos bacteriostáticos poderão interferir com a acção dos antibacterianos bactericidas (Caramona et al., 2013).

Fármacos como anti-coagulantes orais (varfarina) têm suas propriedades potencializadas por antibióticos, como cefalosporinas. Tal interacção é do tipo farmacocinética afectando as ligações proteicas ou modificando o metabolismo hepático da varfarina diminuindo assim a absorção de vitamina K, importante no processo de coagulação sanguínea (Meirelles, Newton, Neto, Raphael, Sousa Oliveira, 2016).

Tetraciclina

As tetraciclina podem interagir com os fármacos anticoagulantes orais como o caso da varfarina.

Os barbitúricos, a carbamazepina, a rifampicina, ingestão de álcool podem acelerar a metabolização das tetraciclina pela indução enzimática que produzem (Guimarães et. al 2014).

As tetraciclina administradas em simultâneo com anti-ácidos, ferro, cálcio, magnésio ou sais de zinco não são aconselhadas devido a uma possível alteração do processo de absorção por parte da tetraciclina. É aconselhado então que seja feito um espaçamento entre as administrações (Monteiro et al., 2007).

Metronidazol

O metronidazol tem a capacidade de inibir as enzimas hepáticas que dependem do citocromo P-450. Assim, pode verificar-se um aumento do efeito dos fármacos administrados de forma simultânea que são metabolizados por este sistema enzimático, particularmente, os anticoagulantes orais (vafarina) e fenitoína.

O consumo de álcool durante a terapêutica antimicrobiana com metronidazol é desaconselhado, estes fármacos provocam a inibição da actividade da enzima acetaldéido desidrogenase, enzima responsável pela metabolização do álcool que se traduz no aumento da concentração do mesmo no sangue.

Também é de referir que metronidazol pode alterar a concentração plasmática do lítio e assim sendo o médico dentista deve ter o cuidado de saber se o doente está ou não em tratamento psiquiátrico com sais de lítio. Níveis elevados no sangue deste fármaco acabam por ser tóxicos originando muitas vezes episódios de tremores ou até disfunção renal. O motivo que origina esta interacção diz respeito à diminuição da excreção renal do lítio causado pelo uso prolongado de metronidazol (Moraes, Vicentini, e Ramacciato, 2013).

Penicilinas, cefalosporinas e tetraciclinas

A administração de fármacos destes grupos juntamente com contraceptivos orais requer alguma precaução. A Organização Mundial de Saúde informou através de uma declaração onde consta que antibióticos de amplo espectro podem diminuir a eficácia dos anti-concepcionais orais, no entanto deixou a ressalva que estes antibióticos estão na categoria I dos Critérios Médicos de Elegibilidade que permite o seu uso em quaisquer circunstâncias (Bauer, Wolf, Patel, e Vinson, 2005). Os antibióticos podem interferir na absorção, metabolismo ou excreção do etinilestradiol, diminuindo a sua eficácia. Os antibióticos mais frequentemente envolvidos nestas interações são a rifampicina, a ampicilina e outras penicilinas relacionadas e as tetraciclinas, embora ocorram casos isolados descritos com outros antibióticos (Bauer et al., 2005). Alguns estudos realizados a mulheres que tomam anti-concepcionais orais e que foram medicadas com antibióticos (eritromicina, minociclina, tetraciclina, penicilina, ampicilina, sulfonamidas, cefalosporinas) revelaram taxas de falhas deste método contraceptivo entre 1,2% e 1,6%. O médico dentista ao prescrever antibióticos a

mulheres que utilizam contraceptivos orais deve alertar para o perigo de possíveis interações, reduzindo assim o seu efeito anti-concepcional (Bauer et al., 2005). A American Dental Association em 2002 emitiu um comunicado dizendo que apenas é necessário ter cuidado com esta interação quando se prescreve rifampicina, uma vez que é o único que tem sustentação científica no que a este assunto diz respeito (Moraes et al., 2013).

Macrólidos

Não devem ser administrados com clindamicina e lincomicina uma vez que a eritromicina e outros macrólidos podem interferir com os efeitos antibacterianos de outros fármacos (Moraes et al., 2013).

De forma resumida, segue-se uma tabela com as interações de alguns dos antibióticos.

Tabela 6 - Interações de alguns dos antibióticos (Adaptado de Cavallo et al, 2004).

Antibióticos	Associado com	Risco de ocorrência	Prudência na utilização
Penicilinas	Metotrexato	Aumento dos efeitos e da toxicidade hematológica devido a inibição da secreção tubular renal pelas penicilinas	Não se aconselha a sua associação
Cefalotina	Aminoglicosídeos	Aumento da nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos	Monotorização da função renal
Cefamandole Cefoperazona Cefotetan Cefriaxona	Anticoagulantes Orais	Aumento dos efeitos dos anticoagulantes orais e aumento dos risco de hemorragias	Monotorização frequente do tempo de protrombina e ajuste da dose do anticoagulante oral
Cefamandole Cefoperazol	Álcool	Vermelhidão, calor, emêse, taquicardia	Evitar consumo de bebidas alcoólicas
Imipenemo Aztreonamo	Ácido valpróico e valpromida	Crises compulsivas por diminuição da concentração plasmática do ácido valpróico e da valpromida	Monotorização clínica das doses

2. Anti-inflamatórios

Constituem uma das classes de medicamentos mais utilizadas em todo o mundo (Jaunay et al., 2000).

Este grupo divide-se em anti-inflamatórios não esteróides e esteróides, este último denominado de corticóides. No grupo dos AINE incluem-se o ácido acetilsalicílico (o anti-inflamatório não esteróide mais consumido mundialmente), o ibuprofeno, nimesulida, diclofenac, entre outros (Florez, Armijo, Villa e Masson 1997).

O ácido acetilsalicílico, mundialmente conhecido como aspirina, está indicado para os casos de febre, quadros dolorosos agudos como cefaleias, dores de dentes, dores artríticas e reumática e nevralgias. Também é utilizado na prevenção secundária de acidentes trombóticos vasculares, como o acidente vascular cerebral. Se o doente tiver a tensão arterial controlada e o risco de hemorragia gastrointestinal e nasal determinados a administração simultânea entre o ácido acetilsalicílico e fármacos anti-hipertensores pode ser recomendada (Lobo, 2007). Consoante a sua dosagem, pertence a grupos farmacológicos distintos com acções também distintas ao nível do organismo. Assim, em doses baixas (100 a 300 mg/dia) o fármaco pertence ao grupo dos anti-agregantes plaquetários, actuando ao nível do sangue como profilaxia do tromboembolismo arterial, ao passo que em doses mais elevadas (500 a 1000 mg/dia), pertence ao grupo dos fármacos que actuam no sistema nervoso central com actividade analgésica e antipirética.

O ibuprofeno, derivado do ácido propiónico, actua contra a febre, a dor e a inflamação e é usado em dor pós traumática (como entorses e fracturas), dor após uma cirurgia e dor ligeira a moderada (Bushra e Aslam, 2010). Um estudo realizado pela Faculdade de Medicina Dentária da Universidade Case Western Reserve, revelou que o ibuprofeno e outros anti-inflamatórios não-esteróides isoladamente ou associados ao paracetamol são mais eficazes no alívio dor dentária do que os analgésicos opióides (Moore et al., 2018).

A nimesulida pertence à classe das sulfonamidas e é um AINE de acção rápida. As suas indicações são o tratamento da dor aguda causada por lesão de tecidos moles,

inflamação do ouvido, trauma articular, condições pós-operatórias, nariz e garganta, e dores odontológicas, no tratamento sintomático da osteoartrite e outras doenças articulares e músculo-esqueléticas (Rainsford, 2006). A nimesulida é um inibidor preferencial da COX-2 que apresenta alguma afinidade sobre a COX-1 (Panara et al., 1998). Actua por inibição da fosfolipase A2, inibição da fosfodiesterase do tipo IV, diminuição da actividade da via mieloperoxidase que produz ácido hipocloroso pelos leucócitos polimorfos nucleares activados, inibição da actividade dos neutrófilos, prevenção da inativação do inibidor da α -1 proteínase, inibição da produção de radicais livres de oxigénio que contribuem para a dor e inflamação dos tecidos, inibição de proteínas como a elastase, colagenase e estromelina, inibição do factor de necrose tumoral alfa (TNF- α) e libertação de histamina pelos basófilos e mastócitos (Singla, Chawla, e Singh, 2000 e Kulkarni, 2002). Nos tecidos em que ocorre a absorção do fármaco e a concentração é maior, a nimesulida funciona como anti-oxidante inibindo a fosfodiesterase IV e aumentando a produção de AMP cíclico causa ainda a inibição da síntese do factor activador de plaquetas (PAF) e da produção do anião superóxido pelos neutrófilos (Bennett, 1999).

Em medicina dentária, os AINE, por norma são prescritos em caso de agressão tecidular, por exemplo um abscesso apical, uma exodontia ou inflamações crónicas associadas à má oclusão e trauma (Fernandes, H.M.,2010). Quando a dor é do tipo aguda e ligeira/moderada, como por exemplo no caso do abscesso periapical, o fármaco de primeira linha é o paracetamol. Quando este tipo de dor é acompanhado por um processo de inflamação, o fármaco de eleição são os AINE como por exemplo, o ibuprofeno. Quando o tipo de dor é mais aguda a de intensidade moderada/intensa o fármaco a que primeiramente se recorre é um anti-inflamatório não esteróide, que poderá ser associado ao paracetamol. Neste tipo de dor, se a associação anteriormente referida não for suficiente, poderá associar-se um fármaco opióide. Nos casos em que a dor é muito intensa e de origem odontogénica, não apresente melhoras com a associação do paracetamol e anti-inflamatório não esteróide e opióide, é de considerar o recurso a opióides potentes (Direcção Geral da Saúde, 2014).

Na tabela 7 constam os AINE mais prescritos pelos médicos dentistas. A prescrição simultânea de anti-inflamatórios não esteróides com os antibióticos é uma prática comum nesta área, complementando-se no tratamento de uma determinada

infecção acompanhada de inflamação e dor. Importante dizer que a maior parte dos fármacos pertencentes a este grupo não é recomendado a crianças (Jaunay et al., 2000)

Tabela 7 - AINE mais prescritos em Medicina Dentária (Adaptado de Fernandes,2010)

Princípio activo	Forma de apresentação	Uso terapêutico
Ácido Acetilsalicílico	Comprimidos	Dores (intensidade ligeira a moderada)
Diclofenac	Comprimidos Supositórios Injectável	Dor e edema pós cirúrgico
Ibuprofeno	Comprimidos Suspensão oral Supositórios	Odontalgias Dor pós cirúrgica Dor associada a inflamação
Naproxeno	Comprimidos Saquetas Supositórios	Controlo da dor após extração dentária
Piroxicam	Comprimidos Supositórios	Dor pós cirúrgica
Nimesulida	Comprimidos Saquetas Supositórios	Dor pós cirúrgica Abscesso dentária Inflamação
Etodolac	Comprimidos	Dor pós cirúrgica
Cetoprofeno	Comprimidos Supositórios Injectável	Dor

Nesta especialidade médica os glicocorticoides têm pouca aplicação, no entanto, são utilizados nas lesões da mucosa oral, processos inflamatórios da ATM, entre outros. Podem ser administrados de forma tópica ou superficial ou sistémica, depende da severidade do caso (Fernandes e Gomes, 2007). Os glicocorticoides sistémicos devem ser utilizados com precaução e no momento correcto. Deve ser prescrito quando, após a realização de um tratamento cirúrgico adequado, mais nenhum AINE tenha sido eficaz no controlo da dor (Hargreaves e Abbott, 2005).

Quanto à sua utilização clínica os eleitos são a metilprednisolona e a betametasona. O seu mecanismo anti-inflamatório consiste em induzir a síntese de transcortina e macrocortina, inibindo a acção da fosfolipase A2 e inibindo a síntese de prostaglandinas. Quanto ao seu mecanismo imunossupressor actuam através da inibição

das funções dos linfócitos, suprimindo as respostas das células B e células T aos antígenos, comprometendo a imunidade humoral e celular (Castel-Branco et al., 2013).

Segundo Carvalho et al. (2010) os dois glicocorticoides têm finalidades distintas na prática clínica: a metilprednisolona é utilizada após as intervenções clínicas, evitando que surjam processos inflamatórios e edema. A betametasona é utilizada nos casos de síndrome de boca ardente, ajudando na eliminação da inflamação, da dor e do ardor. Estão contra-indicadas em pacientes com infecções fúngicas sistémicas, acne, glaucoma, pacientes com história clínica de hipersensibilidade aos corticosteróides, úlcera péptica, cardiopatia ou hipertensão com insuficiência cardíaca, diabetes descompensado, gravidez, miastenia gravis e síndrome de Cushing (Castel-Branco et al., 2013).

2.1 Mecanismos de acção

O principal mecanismo dos AINE passa pela inibição da acção das cicloxigenases (COX), com diminuição da síntese de prostaglandinas. Estes anti-inflamatórios estão envolvidos na hemóstase e em diversos processos fisiopatológicos. Conhecem-se actualmente três tipos de COX: 1, 2 e 3. A maioria das células expressa a COX1 e relaciona-se com a hemóstase, nomeadamente ligando-se à integridade da mucosa gástrica, plaquetas, endotélio vascular e rim. A COX2 toma particular destaque nos processos inflamatórios, sendo expressa principalmente por fibroblastos, macrófagos e sinoviócitos. A síntese de prostaglandinas pela COX2 através destas enzimas é um mecanismo importante no que diz respeito ao processo inflamatório. Relativamente à COX3, a sua descoberta é mais recente, não existindo evidência suficiente da sua estrutura. A maior parte dos AINE inibe as COX1 e COX2 como esquematizada na figura 3. Os fármacos com inibição preferencial pela COX2 afectam menos a síntese de PG com funções fisiológicas (Fernandes MH., 2006.)

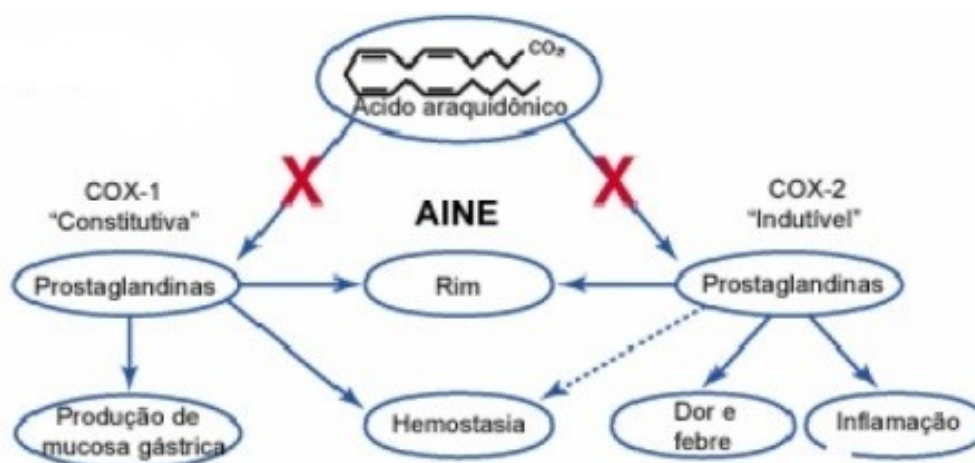


Figura 3 - Mecanismo de acção dos AINE- Retirado do site Métis –(Costa, 2017)

2.2 Interações medicamentosas

De acordo com alguns autores, os AINE são frequentemente responsáveis por IM que, muitas das vezes, levam os doentes a necessitar de internamento hospitalar. A sua utilização pode ocasionar lesões na mucosa gástrica através de dois mecanismos: directamente no epitélio gástrico ou através da inibição sistémica da síntese de prostaglandinas da mucosa endógena (Dechanont et al., 2014).

Muitas das interações deste grupo prendem-se com a sua capacidade de inibição da síntese das PG. Desta forma, os AINE que inibem principalmente a COX 2 apresentam um menor potencial de interações com fármacos que afectam funções em que as PG têm um papel importante (Fernandes e Gomes, 2007).

Por este grupo farmacológico inibir a síntese de prostaglandinas e tromboxanos, como acima referido, aumenta a probabilidade de ocorrência de interações com medicamentos que dependam de níveis séricos desses mediadores químicos (Gómez-Moreno, Guardia, Cutando e Calvo-Guirado, 2009).

A utilização simultânea, por exemplo, de ibuprofeno com outros medicamentos, como por exemplo a digoxina, pode resultar em IM que podem afectar a sua acção levando ao aumento das concentrações séricas de digoxina, ciclosporina, metotrexato e

lítio e interferir com o efeito de alguns medicamentos como anti-hipertensores (iECA) e diuréticos, diminuindo o seu efeito (Fernandes e Gomes, 2007).

Os AINE podem ter interações com os grupos seguintes.

Anti-neoplásicos

O metotrexato é um anti-neoplásico antagonista do ácido fólico. Este composto bloqueia a síntese de purinas e pirimidinas, importantíssimas na formação de DNA e RNA. É utilizado como tratamento de primeira linha de patologias oncológicas, artrite reumatóide e psoríase (Gómez-Moreno, Guardia, Cutando, e Calvo-Guirado, 2009).

Os AINE reduzem a filtração renal do metotrexato conduzindo a uma aumento dos níveis sanguíneos deste composto e consequentemente risco de toxicidade. Quando administrado metotrexato em altas doses deve-se então monitorizar os níveis sanguíneos do mesmo. Os AINE que podem interagir com o metotrexato incluem o cetoprofeno, naxopreno, flurbiprofeno e ibuprofeno. Em casos extremos esta interação pode levar a pancitopénia e falência renal (Gómez-Moreno, Guardia, Cutando, e Calvo-Guirado, 2009).

Lítio

O carbonato de lítio é anti-psicótico prescrito para tratamento de patologias como a doença bipolar. Os AINE que inibem a síntese de prostaglandinas renais podem interagir com este fármaco, dado que se constata uma maior reabsorção tubular do lítio e ocorrência de níveis sanguíneos tóxicos. Esta interação é mais relevante com a cetorolac e indometacina. É recomendada que a prescrição de AINE seja de curta duração, especialmente em insuficientes renais e na população idosa (Gómez-Moreno et al., 2009).

Anti-coagulantes orais

Os anti-inflamatórios não esteróides manifestam algumas interações com os anti-agregantes plaquetares e anti-coagulantes orais. A complicação mais grave é a ocorrência de hemorragia gastrointestinal, devido a agressões gástricas e posterior deficiente hemóstase pela inibição da síntese de TXA2, por inibição da COX1. Devido ao risco elevado de hemorragias, especialmente a nível da pele e das mucosas, a Ordem dos Médicos Dentistas sugere a não utilização de AINE em doentes com alterações na coagulação. Inserem-se aqui fármacos como varfarina ou o dicumarol (Fernandes e Gomes, 2007).

Anti-agregantes plaquetares

O ácido acetilsalicílico inibe irreversivelmente a COX1, enzima envolvida na agregação plaquetária (Gómez-Moreno et al., 2009). Em doentes medicados com AINE, poderá ser necessária a interrupção destes fármacos antes de uma cirurgia oral, devido ao risco de hemorragia intra ou pós-operatória. Tal decisão deverá sempre passar pelo médico assistente ou medicina geral e familiar (Yagiela et al., 2004).

Está documentado na literatura que a administração em simultâneo de ibuprofeno e ácido acetilsalicílico aumenta o risco de efeitos adversos cardiovasculares. Também o uso simultâneo de anti-inflamatórios não esteróides e clopidogrel, outro anti-agregante plaquetar, pode levar a risco de hemorragia. Incluem-se aqui fármacos como dipiridamol, ticiclopidina e clopidogrel (Gómez-Moreno et al., 2009).

Anti-hipertensivos

Em doentes com hipertensão e cardiopatias, a prescrição de AINE deve ser cautelosa dada a acção inibidora da síntese de prostaglandinas renais, com capacidade de retenção de sódio e água no organismo. É possível a prescrição de AINE para estes doentes, no entanto, o tratamento não deve exceder os cinco dias, pois estes reduzem o efeito anti-hipertensivo de determinados fármacos como os betabloqueantes, diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (Yagiela et al., 2004).

Álcool

O álcool, ao ser um composto prejudicial ao organismo, quando ingerido em simultâneo ou após a administração de ácido acetilsalicílico vai agravar os efeitos deste último ao nível do estômago, provocando um prolongamento do tempo de hemorragia e um aumento da irritação e erosão da mucosa gástrica acompanhada de ulceração (Horn, Hansten e Hansten, 2013).

O consumo de bebidas alcoólicas juntamente com ibuprofeno não é aconselhado uma vez que irá aumentar o risco de hemorragias gastrointestinais (Fernandes e Gomes, 2007).

3. Analgésicos

A dor pode ser classificada duas categorias, a dor aguda e crónica. A dor aguda pode ter uma duração de horas, dias ou semanas. Esta pode estar associada a uma possível lesão orgânica derivada de um traumatismo ou processo inflamatório. Enquanto a dor crónica é uma dor de longa duração, habitualmente mais de três meses/seis meses e/ou que permanece após a cura da lesão que a originou (Direcção Geral da Saúde, 2014).

A dor facial pode ter origem odontogénica, neurovascular, miofacial e neuropática (Fernandes, 2006 e Direcção Geral da Saúde, 2014).

A IASP (International Association for the Study of Pain) define a dor como “uma experiência multidimensional desagradável, envolvendo não só um componente sensorial mas também um componente emocional, e que se associa a uma lesão tecidual concreta ou potencial, ou é descrita em função dessa lesão” (Otis, Flor, e Tur, 2013). A dor funciona assim como um sinal de alerta, estimulando respostas protectoras minimizando possíveis danos nos tecidos. O nível da intensidade da dor é mencionada

pelo doente e baseia-se numa das escalas existentes, como ilustrado na figura 4 (Direcção-Geral da Saúde, 2003).

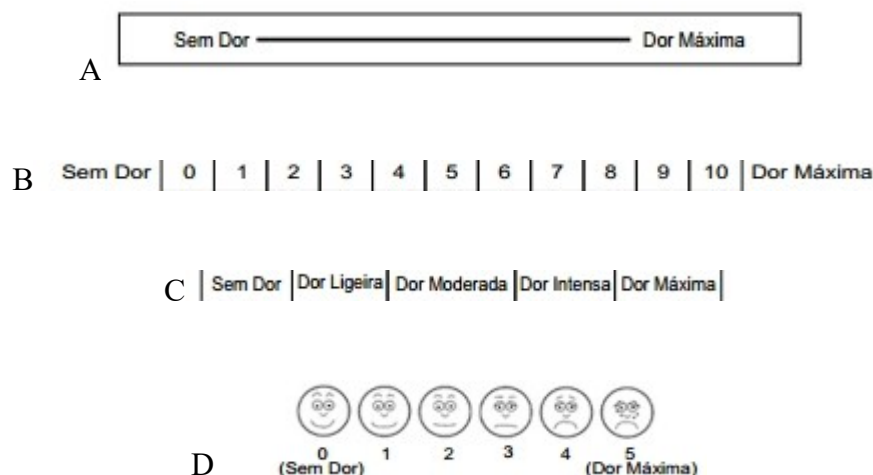


Figura 4 - Diferentes tipos de escalas de dor: A-Visual Analógica, B-Numérica, C-Qualitativa, D-Faces, (Adaptado de Direcção Geral da Saúde, 2003).

Os analgésicos são prescritos de acordo com o tipo de dor apresentada (Fernandes, M.H,2006). Este grupo divide-se em: analgésicos opióides e não opióides. Estes últimos, que incluem o paracetamol e os anti-inflamatórios não esteróides, actuam na síntese das prostaglandinas, enquanto os analgésicos opióides actuam nos receptores específicos para os opiáceos (DGS, 2014).

Importa referir que os analgésicos opióides não são fármacos de primeira linha no controlo da dor em Medicina Dentária (Ordem dos Médicos Dentistas). São normalmente utilizados em casos de dor intensa (por exemplo na dor pós operatória intensa ou moderada) ou quando o uso de AINE, ou mesmo da associação AINE com paracetamol não é efectiva (Direcção Geral de Saúde, 2014). O paracetamol é um fármaco prescrito em situações em que os AINE estão contra indicados, como por exemplo, doentes que úlcera péptica. É muito utilizado pelos médicos dentistas por ser bem tolerado no entanto a sua acção anti-inflamatória é mínima (Fernandes e Gomes, 2007).

No momento em que o médico dentista opta por um analgésico deve ter em conta a história clínica do doente, a causa da dor referida e a sua severidade. (Hargreaves e Abbott, 2005). Os analgésicos não-opioides menos potentes podem ser prescritos para dores ligeiras, podendo haver associação com outros fármacos adjuvantes ou até fármacos opioides em caso de dores mais intensas, como esquematizado na figura 5 (Wannmacher e Ferreira, 2012).

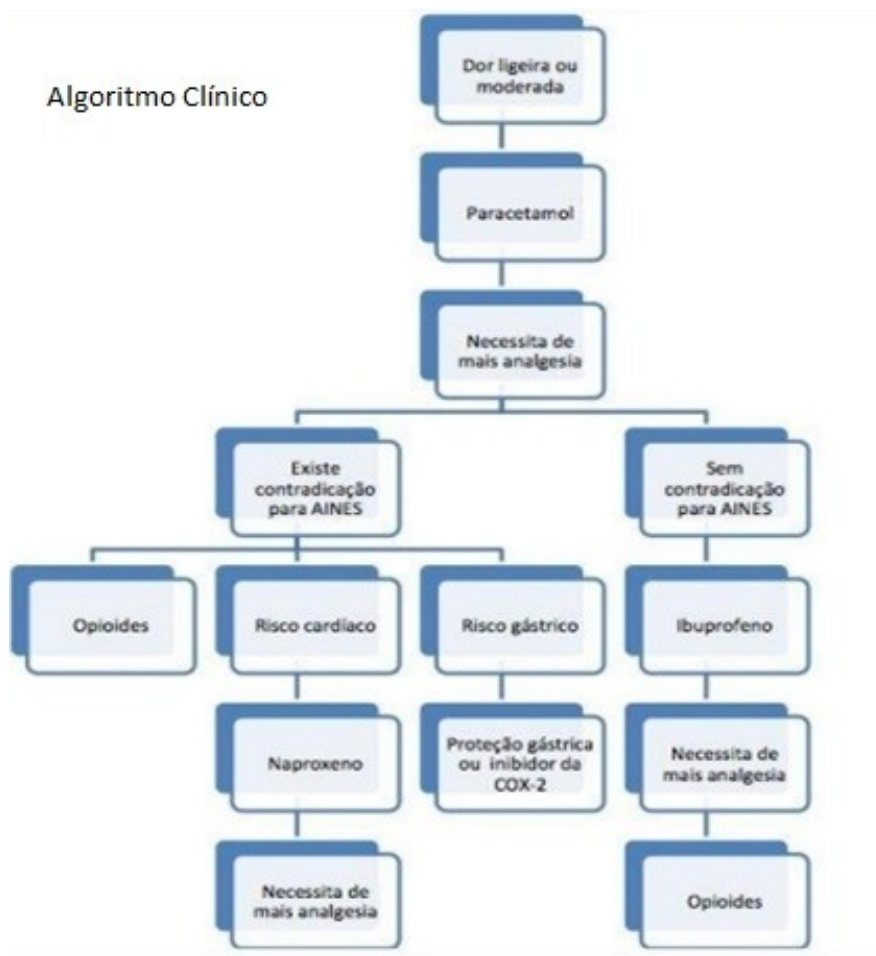


Figura 5- Prescrição de um regime analgésico (Adaptado de DGS, 2014)

3.1 Mecanismos de acção

Os analgésicos não opióides têm uma acção periférica e são dos grupos farmacológicos mais prescritos em medicina dentária. Tem acção nas terminações nervosas dos nervos periféricos, no local da lesão ou próximo da mesma e inibem as ciclooxigenases o que leva à redução da síntese de prostaglandinas e, conseqüentemente, à atenuação da dor (Becker e James C Phero, 2005).

Os opióides têm uma acção central, agindo em determinados receptores no sistema nervoso proporcionando o efeito analgésico por serem mediadores indispensáveis da antinocicepção. Actuam directamente nos neurónios, inibem a enzima adenilciclase e a condutância dos iões cálcio e activam a condução dos iões potássio – mecanismos que confluem para a diminuição da excitabilidade neuronal e dificultam a geração de um potencial de acção. Os receptores opióides que mais se destacam são os receptores μ (mu) e kappa (κ), que estão presentes na maior parte das acções farmacológicas como analgesia supra-espinal e pela sedação (Delgado, 2011).

3.2 Interações medicamentosas

Paracetamol

É um fármaco utilizado com actividade analgésica e antipirética que actua a nível do sistema nervoso central. É essencialmente metabolizado a nível do fígado por conjugação com sulfato ou glicurónico, sendo uma pequena percentagem (aproximadamente 5%) oxidada pelas enzimas do sistema do citocromo P450 (Baxter, 2010). Porém, quando administrado concomitantemente com álcool, este último vai influenciar a sua biotransformação, dando origem a uma interacção farmacocinética. Quando o consumo de etanol é crónico, assiste-se a um aumento da metabolização do paracetamol por indução enzimática do sistema microssomal hepático (CYP2E1), com formação e acumulação de um metabolito hepatotóxico, o N-acetil-p-benzoquinonimina (Horn, Hansten e Hansten, 2013).

O paracetamol quando tomado em doses terapêuticas por indivíduos não alcoólicos, após sofrer metabolização, é neutralizado pelo glutatião (GSH), produzindo

um composto atóxico para o organismo que é excretado por via renal. Em casos de alcoolismo, a indução enzimática do CYP2E1 aliada à depleção do glutatião devido ao desequilíbrio nutricional, conduzem a um maior risco de hepatotoxicidade pelo aumento da concentração de NAPQI que se liga covalentemente aos hepatócitos provocando a sua necrose (Horn et al., 2013). A interação apesar de bem documentada, apresenta um mecanismo de acção ambíguo, facto que leva os autores sugerirem que são necessários mais estudos para avaliar e comprovar a toxicidade do paracetamol quando ingeridas quantidades significativas de álcool.

O uso prolongado do paracetamol pode lesar o parênquima hepático e consequentemente levar a uma diminuição da síntese de factores de coagulação dependentes de vitamina K originando um aumento dos efeitos dos anticoagulantes (Fernandes e Gomes, 2007).

4. Anti-sépticos

Os anti-sépticos têm como objectivo impedir a multiplicação de agentes patogénicos na pele e mucosa. Têm assim um papel predominante na prevenção de infecções durante os procedimentos em Medicina Dentária, logo é de extrema importância recorrer a este grupo antes de iniciar qualquer procedimento (Caramona et al., 2013).

São substâncias que tem a capacidade de destruir ou inibir o crescimento de micro-organismos, são usados para “descontaminar” os tecidos vivos. Os desinfectantes são substâncias que tem como objectivo prevenir a infecção destruindo os micro-organismos patogénicos quando em contacto com materiais inertes (Guimarães et al, 2014).

Os anti-sépticos são utilizados no controlo da microflora oral, na redução da placa bacteriana entre outros. Utilizam-se, isoladamente ou simultaneamente, com outros grupos como os analgésicos ou anti-inflamatórios (Fernandes e Gomes, 2007).

Dos anti-sépticos disponíveis os mais utilizados são: a clorhexidina e a hexitidina. Existem sob a forma de colutório, pasta dentífrica ou gel. Os colutórios são soluções aquosas usadas não só para a redução da formação de placa bacteriana mas

também como prevenção e controlo da cárie dentária. As pastas dentífricas têm diversas indicações como redução da incidência de cárie, hipersensibilidade dentária entre outros e por fim os géis, como por exemplo o Eulugel, que é usado em patologias periodontais, estomatite aftosa ou em situações em que a higiene oral com recurso a escovagem não é possível (Fernandes e Gomes, 2007).

Segundo Mohan et al. (2011) na prática clínica, a clorhexidina é utilizada nos bochechos pré e pós-operatórios, nas várias concentrações dependendo da situação: nos bochechos diários a concentração é de 0,12%, no bochecho pré-cirúrgico a concentração é de 0,2% e na assépsia extraoral a concentração é de 2% ou de 4% (Mohan et al. 2011). Tanto a clorhexidina como a hexetidina são muitas vezes prescritos nas consultas de rotina nos doentes que apresentem sinais de inflamação ou de infecção oral, visto serem eficazes na protecção da mucosa oral (Fernandes, 2006; Caramona et al., 2013).

4.1 Mecanismos de acção

Este grupo actua de acordo com dois mecanismos: através da desnaturação e coagulação das proteínas citoplasmáticas, alterando e destruindo a membrana da célula ou actuam por mecanismos ainda desconhecidos (Guimarães et al, 2014).

4.2 Interações medicamentosas

Não foram detectadas IM graves com outros fármacos de utilização comum. No entanto o uso simultâneo de clorhexidina e floureto de estanho ou a utilização de um colutório de clorhexidina após a utilização de uma pasta dentífrica fluoretada podem levar à redução da eficácia dos dois compostos, neutralizando a sua acção. Devem ser assim utilizados uma hora após a escovagem (Fernandes e Gomes, 2007).

5. Fluoreto

Alguns fármacos, como os anti-depressivos tem efeitos secundários na cavidade oral como a xerostomia. Esta patologia pode provocar, por exemplo, o aumento da incidência de cárie dentária (Yagiela et al., 2004; Grégio et al., 2012). A terapêutica

recomendada e prescrita para combater e prevenir esta patologia (cárie), é o fluoreto. Existem várias formas de apresentação dos fluoretos como solução, gel, comprimido, dentrífico, elixir e verniz. O fármaco administrado denomina-se de fluoreto de sódio (Caramona et al. 2013).

O fluoreto pode ser utilizados por via sistémica ou por via tópica. A idade do doente é um ponto a ter em atenção, dado que a administração de flúor às crianças tem sido alvo de controvérsia. Dada a evidência científica disponível é dada prioridade às aos dentífricos fluoretados. Os comprimidos e gotas anteriormente recomendados só devem ser administrados a crianças maiores de 3 anos e com alto risco de cárie. Nestes casos, os comprimidos devem ser dissolvidos na boca preferencialmente antes de deitar (Ordem dos Médicos Dentistas).

O processo de absorção do fluoreto é maioritariamente no trato gastrointestinal e juntamente com determinados iões como o cálcio ou magnésio a taxa de absorção pode vir a ser reduzida. Apesar de ser repartido por todos os tecidos é nos dentes em formação e ossos que se centralizam. A principal via de excreção é a renal (Fernandes e Gomes, 2007).

5.1 Mecanismos de acção

Os fluoretos têm como mecanismo de acção interferir no processo de remineralização do esmalte e da dentina, incorporando-se na superfície por meio de trocas iónicas entre os dentes, saliva e placa bacteriana. Além disso também potenciam o processo de remineralização e inibem da acção da placa bacteriana (Selwitz et al., 2007).

5.2 Interações medicamentosas

Não foram detectadas IM com outros fármacos de utilização comum.

6. Anestésicos locais

Provocam um bloqueio transitório da condução nervosa, promovendo a perda de sensibilidade numa área localizada, bloqueando assim os potenciais de acção de forma reversível em todas as membranas excitáveis (Fernandes, 2006).

Anestesia tópica, epidural, infiltrativa, raquidiana, troncular e intravenosa são os tipos de anestésias locais existentes. No consultório dentário a tópica e a infiltrativa são as mais utilizadas. A tópica é administrada de forma localizada na pele ou nas mucosas, afectando as terminações nervosas e é utilizada para o doente não sentir a inserção (vulgo “picada”) da agulha. É muito pedida pelos doentes antes de iniciar certos procedimentos e pode ser aplicada em forma de pomada ou spray (Haas, 2002). A infiltrativa é administrada no tecido subcutâneo e submucosa, actuando nas fibras sensoriais da pele e submucosa assim como nas terminações nervosas (Fernandes (2006).

O início da acção, a potência e a duração da acção deste grupo são mutáveis e dependem das propriedades de cada fármaco (Mascarenhas et al., 2011). As moléculas dos anestésicos locais caracterizam-se por ter uma estrutura química comum que inclui um resíduo aromático, uma cadeia alifática intermediária e um grupo aminado terminal. De acordo com isto dividem-se em tipo amida (lidocaína, prilocaína, mepivacaína, articaína, bupivacaína, ropivacaína e etidocaína) e do tipo éster (procaína, tetracaína, benzocaína e cocaína) (Fernandes e Gomes, 2007). No consultório dentário os anestésicos locais mais utilizados são a lidocaína, a mepivacaína, articaína e bupivacaína (Haas, 2002b; Fernandes, 2006).

A lidocaína é o anestésico local mais utilizado nas clínicas dentárias, o seu início de acção é relativamente rápido (entre dois a três minutos) e tem uma duração moderada que pode intercalar entre uma a duas horas. Já a mepivacaína é bastante semelhante à lidocaína porém é mais potente e tanto o período de latência como de duração são mais longos. Para o grupo de doentes a quem o uso de adrenalina é um risco, a mepivacaína é a recomendada uma vez que a sua acção vasodilatadora é diminuta (Guimarães et al, 2014).

6.1 Mecanismos de acção

Os anestésicos locais bloqueiam os canais iónicos da membrana celular neuronal, impedindo a transmissão do potencial de acção dos neurónios. A forma ionizada do anestésico local une-se de modo particular aos canais de sódio, deixando-os inactivos e impedindo a propagação da despolarização celular. Assim, a ligação específica ocorre no meio intracelular, por isso é necessário que o anestésico local na forma molecular ultrapasse a membrana plasmática para depois bloquear os canais de sódio.

Perspectiva-se a existência de um segundo mecanismo de acção dos anestésicos locais, envolvendo a inativação dos canais de sódio pela incorporação de moléculas de anestésicos locais na membrana plasmática.

As fibras nervosas reagem de formas distintas relativamente aos anestésicos locais: as fibras pequenas são mais sensíveis e as fibras mielizadas são bloqueadas mais rapidamente que as não mielizadas de mesmo diâmetro.

O bloqueio das fibras nervosas ocorre gradualmente, iniciado com a perda de sensibilidade à dor, à temperatura, ao toque e finalmente perda do tónus do músculo esquelético. É por isso normal que alguns doentes ainda sintam o toque na altura em que já não existe dor (JM, 1995).

6.2 Interações medicamentosas

De acordo com alguns autores, o uso de anestésicos locais, juntamente com outros agentes deprimores do sistema nervoso central ou em juntamente com fármacos que inibem o seu metabolismo estão associados a interações adversas ou complicações graves como o aumento da depressão respiratória (Fernandes e Gomes, 2007).

7. Anti-depressivos

Os anti-depressivos estão indicados para o tratamento de depressões, crises de ansiedade, ataques de pânico, doenças bipolares, fobia social, transtornos obsessivo-compulsivos e distúrbios de stresse pós-traumático (Brunton e Knollman, 2011; Katzung, 2006; Grégio et al., 2012).

No entanto, estes fármacos, nomeadamente a amitriptilina, também demonstraram eficácia no controlo da dor crónica, como cefaleias tensionais, artromialgia facial (disfunção temporomandibular e Síndrome de Costen), desordens musculoesqueléticas (dor miofascial e fibromialgia) e algumas dores neuropáticas como a nevralgia do trigémio, nevralgia pós-herpética e dor facial psicogénica (Yagiela, Dowd, Johnson, Mariotti, e Neidle, 2011).

Os anti-depressivos tricíclicos (ADT) apresentam acções analgésicas e sedativas, diminuindo por exemplo o bruxismo nocturno muito associado a alterações do sono. Os inibidores selectivos da recaptação de 5-HT e NA, a venlafaxina e a duloxetina também podem ser utilizados no controlo da dor neuropática crónica. Os inibidores selectivos da recaptação de serotonina (ISRS), não são tão eficazes no controlo da dor crónica (Katzung, 2006).

Os ADT são prescritos em dose única, cerca de uma a duas horas antes de dormir e em doses mais baixas que as recomendadas no tratamento da depressão (Grégio, Andrade, Bazei e Gama, 2011).

Normalmente, dá-se início ao tratamento com uma dose pequena e aumenta-se gradualmente até o alívio dos sintomas ou até à dose inicialmente determinada. A posologia recomendada para a amitriptilina é de 25 a 150mg por dia, sendo que no início do tratamento a dose é de 10 a 25mg diárias (Katzung, 2006).

7.1 Mecanismos de acção

Os anti-depressivos são classificados em três categorias: anti-depressivos tricíclicos (ADT); inibidores da monoaminoxidase (IMAO) e inibidores selectivos da recaptação de serotonina (ISRS). Dos três grupos acima referidos, os ADT, são os mais prescritos em medicina dentária para casos de dor crónica e de hábitos parafuncionais, como por exemplo, o bruxismo. Os ADT inibem a recaptação de noradrenalina e da serotonina - sendo que esta última substância é responsável pelo estado de vigília do cérebro, pela regulação do sono, entre outras funções (Eduardo et al., 2010).

7.2 Interações medicamentosas

Álcool

As interações que se estabelecem entre os anti-depressivos tricíclicos e o álcool podem ser farmacodinâmicas e/ou farmacocinéticas. A interação farmacodinâmica estabelece-se quando a associação do álcool e do fármaco provocam um aumento da depressão do sistema nervoso central, conduzindo a um aumento da sedação e comprometimento das funções motoras coordenadas pelas funções psíquicas. Este acréscimo de sonolência, pode ser explicado pelo bloqueio dos receptores H1 por parte do antidepressivo em sinergismo com os efeitos depressores do etanol a nível do sistema nervoso central. Por outro lado, as interações farmacocinéticas encontram-se relacionadas com as alterações que ocorrem no metabolismo dos antidepressivos tricíclicos devido à administração simultânea de álcool. Assim, para uma ingestão aguda de álcool, assiste-se a uma diminuição do efeito de primeira passagem por inibição da atividade enzimática, enquanto que para um consumo excessivo e contínuo de álcool se assiste à indução das enzimas do sistema microsomal hepático, com aumento da biotransformação dos fármacos (Hansten e Horn, 2013).

A imipramina e a amitriptilina estão consideradas como os fármacos que mais reagem com o álcool, causando interações farmacocinéticas por alteração do metabolismo (Hansten e Horn, 2013).

Por último, o bloqueio dos receptores muscarínicos por parte dos anti-depressivos tricíclicos, produz efeitos anticolinérgicos, nomeadamente na diminuição da motilidade gastrointestinal, que faz com que haja uma menor absorção de álcool para a corrente sanguínea (Hansten e Horn, 2013).

8. Anti-epiléticos

Os anti-epiléticos fazem parte de um grupo farmacológico utilizado para controlo de convulsões, dor neuropática e crises epiléticas e (Yagiela et al., 2004; Katzung, 2007; Neira e Olaya, 2010). Em Medicina Dentária são utilizados no

tratamento da dor orofacial como a nevralgia do trigémio e outras neuropatias trigeminais pós-traumáticas.

Os fármacos utilizados como primeira linha de tratamento e compreendem a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital (barbitúrico), ácido valpróico e algumas benzodiazepinas (por exemplo diazepam e clonazepam). Os fármacos de geração mais recente incluem a gabapentina, lamotrigina, vigabatrina, topiramato, tiagabina, pregabalina, levetiracetam e zonisamida, que apresentam menos interações farmacológicas e menos efeitos adversos (Yagiela et al., 2004). Dos fármacos mencionados, os usados no tratamento da dor neuropática são a carbamazepina, gabapentina, pregabalina, clonazepam, topiramato, lamotrigina, fenitoína, tiagabina e ácido valpróico (Neira e Olaya, 2010) (Vargas-Espinosa, Sanmartí-García, Vázquez-Delgado, e Gay-Escoda, 2012).

8.1 Mecanismos de acção

De acordo com alguns autores, os mecanismos de acção deste grupo terapêutico ainda não se encontram totalmente esclarecidos. No entanto defende-se que alguns dos mecanismos passam por equilibrar entre a excitação e a inibição neuronal, procurando a estabilizar a membrana neuronal, através do bloqueio dos canais iónicos de sódio e cálcio voltagem dependentes; da inibição de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato e aspartato, da potenciação de neurotransmissores inibitórios GABA e da inibição da anidrase carbónica (Stafstrom C. E, 2010).

8.2 Interações medicamentosas

Anti-depressivos

A fluoxetina inibe o CYP 2C9 com o aumento dos níveis de fenitoína levando a sintomas como confusão mental, dificuldades de coordenação motora, letargia e tonturas (Monteiro et al., 2007).

Antibióticos

Carbamazepina e fenitoína com fármacos como a isoniazida leva a inibição do CYP 2C9 aumentando os níveis dos anti-epiléticos podendo levar a uma intoxicação por anti-epilético causando sintomas como letargia ou confusão mental (Monteiro et al., 2007).

Carbamazepina juntamente com a claritromicina reduz o metabolismo hepático por inibição do CYP3A4 levando a uma toxicidade por carbamazepina (Monteiro et al., 2007).

Benzodiazepinas

As interações farmacocinéticas acontecem devido a alterações no metabolismo e excreção das benzodiazepinas. Estes fármacos são metabolizados por duas vias principais, a primeira diz respeito à metabolização pelas isoenzimas do sistema microsomal hepático, nomeadamente CYP3A4 e CYP2C19, cuja atividade se encontra directamente relacionada com os níveis de ingestão de álcool, produzindo metabolitos activos de elevado tempo de semi-vida. Medicamentos como o Lorazepam, Oxazepam e Temazepam, são particularmente metabolizados por conjugação com ácido glucurónico (fase II), produzindo metabolitos inactivos, que posteriormente serão excretados por via urinária (Wannmacher, 2007).

Paracetamol

A utilização prolongada do paracetamol pode se traduzir num risco de hepatotoxicidade induzida pelos anti-epiléticos (Monteiro et al., 2007).

Anestésicos locais

A utilização de elevadas doses de lidocaína pode conduzir a efeitos aditivos na actividade depressora cardíaca da fenitoína (Monteiro et al., 2007).

III. CONCLUSÃO

A área da saúde está em constante evolução e cabe ao médico dentista procurar estar sempre actualizado de modo a prestar um bom serviço ao doente assegurando assim o seu bem-estar e segurança.

Com a introdução sistemática de novos fármacos o número de potenciais interacções medicamentosas aumenta e na prática clínica o médico dentista depara-se frequentemente com patologias como cárie, pulpite, abscessos entre outros e todas elas solucionadas, em parte, com terapêutica, maioritariamente com antibióticos, analgésicos e anti-inflamatórios. É por isso prática comum, prescrever-se mais do que um grupo farmacológico ao mesmo tempo e perante uma prescrição, na dúvida, deve sempre pesquisar em bases fidedignas ou informar-se com quem de direito.

Actualmente a tecnologia também faz parte do dia-a-dia dos profissionais de saúde, existe inclusive, um sistema de consulta on-line denominado de Uptdate, que permite pesquisar e verificar a ocorrência de interacções medicamentosas dos fármacos prescritos por profissionais de saúde. Surgiram também aplicações nos smartphones, fidedignas, que baseando-se na literatura fornecem informações sobre possíveis interacções.

Toda a informação é pertinente no que diz respeito à saúde.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Almeida, A. (2005). *Terapêutica Antibiótica das Infecções Orais*. Lidel.
- Bascones Martinez A, Aguirre Urizar JM, Bermejo Fenoll A, Blanco Carrion A, Gay-Escoda C, Gonzalez-Moles MA, et al., (2004) Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones bacterianas odontogénicas. *Medicina e Patologia Oral Cirurgia Bucal* 9:369-76.
- Bauer, K. L., Wolf, D., Patel, M., e Vinson, D. C. (2005). Clinical inquiries. Do antibiotics interfere with the efficacy of oral contraceptives? *Journal of Family Practice*, 54(12), 1079–1080.
- Baxter, K. (Ed.). (2010). *Stockley's Drug Interactions* (9.ºed., pp. 46–91). London: Pharmaceutical Press.
- Becker, D. E., e James C Phero. (2005). Drug Therapy in Dental Practice: Nonopioid and Opioid Analgesics. *Anesthesia Progress*. 52(4): 140–149.
- Bennett, A. (1999). Overview of nimesulide. *Rheumatology*, 38(Suppl 1), 1–3.
- Bergamaschi, C. de C., Montan, M. F., Cogo, K., Franco, G. C. N., Groppo, F. C., Volpato, M. C. Rosalen, P. L. (2006). Interações medicamentosas: analgésicos, anti-inflamatórios e antibióticos. *Revista Cirurgia Traumatologia Buco-Maxilo-Facial*, 5458 (Parte II), V.7 n.º 2 - pag 9 –18 – Abril/Junho 2007. http://www.academia.edu/26654264/Intera%C3%A7%C3%B5es_medicamentosas_analg%C3%A9sicos_antiinflam%C3%B3rios_e_antibi%C3%B3ticos_Parte_II_Drug_Interactions_Analgesics_Antimicrobial_and_Anti-Inflammatory_Agents
- Bertollo, A. L., Demartini, C., & Piato, A. L. (2013). Interações medicamentosas na clínica odontológica TT - Drug interactions in dental clinic. *Revista Brasileira Odontológica*, 70(2),120–124. Retrieved from http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72722013000200005

- Bidault, P., Chandad, F., e Grenier, D. (2007). Systemic antibiotic therapy in the treatment of periodontitis. *Journal of the Canadian Dental Association*, 73(6), 515–520.
- Brewer, L. e Williams, D. (2012). Drug interactions that matter. *Medicine*, 40(7), 371–375.
- Brugueras, M. C., e García, M. M. (1998). Antibacterianos de acción sistémica. Parte I.- Antibióticos betalactámicos. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, V.14 n.º 4 – Cidade de La Habana – Julho/Agosto 1998
- Brunton, L., Chabner, B. A., e Knollman, B. (2011). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill Education.
- Bushra R e Aslam N. (2010). An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. *Oman Medical Journal*. Jul;25(3):155-1661. doi: 10.5001/omj.2010.49.
- Caccia, S., Pasina, L., e e Nobili, A. (2013). How pre-marketing data can be used for predicting the weight of drug interactions in clinical practice. *European Journal of Internal Medicine*, 24.Apr;24(3):217-21. doi: 10.1016/j.ejim.2012.12.006.
- Caramona, M., Esteves, A. P., Gonçalves, J., Macedo, T., Mendonça, J., Osswald, W., Pinheiro, R. L., Rodrigues, A., Sepodes, B., e Teixeira, A. A. (2013). Medicamentos usados em afecções cutâneas. *Prontuário Terapêutico*- 11, 441. INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP/ Ministério da saúde, Portugal.
- Caramona, M., Esteves, A. P., Gonçalves, J., Macedo, T., Mendonça, J., Osswald, W., Pinheiro, R. L., Rodrigues, A., Sepodes, B., e Teixeira, A. A. (2013). Medicamentos anti-infecciosos. *Prontuário Terapêutico*- 11, 22-54. INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP/ Ministério da saúde, Portugal.

- Carvalho, M. F., Marlière, D. A. A., D'Addazio, P. S. S., Chaves, M. G. A. M., e Assis, N. M. S. P. (2010). Nível de informação e conduta terapêutica dos académicos e cirurgiões-dentistas sobre corticosteróides. *Odontologia Clínico-Científica*, 9(3), 229- 234.
- Cavallo, J. D., et al. (2004). Bêtalactamines. EMC - Maladies Infectieuses, 1, pp. 129202
- Cascorbi, I. (2012). Drug interactions-principles, examples and clinical consequences. *Deutsches Arzteblatt International*, 546–555. doi: 10.3238/arztebl.2012.0546
- Castel-Branco, M. M., Santos, A. T., Carvalho, R. M., Caramona, M. M., Santiago, L. M., Fernandez-Llimos, e Figueiredo, I. V. (2013). As bases farmacológicas dos cuidados farmacêuticos: o caso dos AINEs The pharmacological basis of pharmaceutical care: the case of AINEs. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 2(2), 79–87.
- Corrie, K., e Hardman, J. G. (2017). Mechanisms of drug interactions: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 18(7), 331–334. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2017.04.006>
- Costa, A. R. (2017). Portugal é um dos países onde se prescrevem mais antibióticos. *Saúde Oral*. <https://www.saudeoral.pt/medicos-dentistas/portugal-um-dos-paises-prescrevem-antibioticos/>
- Dar-Odeh, N., Abu-Hammad, Al-Omiri, Khraisat, e Shehabi. (2010). Antibiotic prescribing practices by dentists: a review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, (January), 301. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S9736>
- De Sá, F., Fiol, D., e Silva, A. (2005). Uso de tetraciclina durante a gestação Use of tetracyclines during pregnancy. *Ciências Biológicas da Saúde*, 7(1), 55–58 .
- Delgado, A. H. S. (2011). Artigo de revisão opióides em Medicina Dentária – Revisão bibliográfica. *Revista Portuguesa Farmacoterapia*, 156–159.

- Dechanont, S., Maphanta, S., Butthum, B. e Kongkaew, C. (2014). Hospital admissions / visits associated with drug – drug interactions : a systematic review and metaanalysis Search results. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 23, 489-497.
- Diniz, M. de F. F. M., Pereira, G. A. S., Barreto, R. de C., Vasconcelos, L. C. de S., Veloso, D. J., Cunha, P. A. S. M. A., Ghersel, H. (2009). Principais drogas com as possíveis interações medicamentosas prescritas na clínica odontológica. *Revista Brasileira de Ciências Da Saúde*, 13(1), 66–70.
- Direcção Geral de Saúde. (2014). Prescrição de Analgésicos em Patologia Dentária Norma 062/2011.
- Direcção Geral de Saúde. (2014). Prescrição de antibióticos em Medicina Dentária Norma 064/2011
- Direcção Geral da Saúde. (2003). A Dor como 5.º sinal vital. Registo sistemático da intensidade da Dor. Nº 09/DGCG
- Donarelli, M. A. (2004). The interaction between alcohol and drugs. *Adverse Drug Reaction Bulletin*, 226.
- Duquet, N. (2008). Interactions entre alcool et médicaments. *Journal de Pharmacie de Belgique n.º 4*
- Eduardo, C.M. G., P., Lucchesi L. M., Ramacciato, J. C (2010). Orientando o Cirurgião-Dentista Antidepressivos em Odontologia : indicações e cuidados, 64(4), 294–295.
- European Patients’ Academy. (2018). Retrieved from <http://www.eupati.eu/glossary/pharmacokinetics> - Consultado a 10/09/2018
- Fernandes, M. H. (2006). Principais grupos terapêuticos em medicina dentária. *Farmacologia e Terapêutica em Medicina Dentária*. (1ª Ed. Medisa,). Porto, Portugal
- Fernandes, M. H. R., e Gomes, P. (2007). *Medicina Dentária Simposium Terapêutico*. CP Medical.

- Florez, J. (1997). *Farmacología Humana*. Masson, 3.^a Ed. S.a.
- Gómez-Moreno, G., Guardia, J., Cutando, A., & Calvo-Guirado, J. L. (2009). Pharmacological interactions of anti-microbial agents in odontology. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 14(3).
- Grégio, A. M. T., Andrade, A. P., Bazei, I. F., e Gama, Y. Y. (2011). Farmacoterapia e Prescrição Medicamentosa na Odontologia. *Jornal Instituto Latino Americano Pesquisa Ensino Odontológico*, 132–134.
- Guerreiro, M. P., Cruz, P.S e C, Caramona (2015). Uma reflexão sobre a automedicação e medicamentos não sujeitos a receita. Reflection on self-medication and non-prescription, *Revista Portuguesa Farmacoterapia* 7:83-90
- Guimarães, Denise Oliveira; Momesso, Luciano da Silva; Pupo, Mônica Tallarico, (2010). Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova*, Nº. 3, 667-679, Vol. 33
- Guimarães, S., Moura, D. e Silva, P. S (2014). Terapêutica medicamentosa e as suas bases farmacológicas (6.^a Edição) Porto Editora.
- Haas, D. A. (2002). An Update on Local Anesthetics in Dentistry - *Journal Canadian Dental Association - Clinical Practice*, 75.
- Hargreaves, K., e Abbott, P. V. (2005). Drugs for pain management in dentistry. *Australian Dental Journal* 50(s2), S14–S22. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2005.tb00378.x>
- Harrington, A. R., Warholak, T. L., Hines, L. E., Taylo, A. M., Sherrill, D. e Malone, D. C. (2011). Healthcare Professional Students' Knowledge of Drug. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 1–5. doi: 10.5688/ajpe7510199
- Hersh, E. V, e Moore, P. a. (2008). Adverse drug interactions in dentistry. *Periodontol* 2000, 46, 109–142. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2008.00224.x>
- Horn, J. R. e Hansten, P. D. (2013). Carboxylesterases and Drug Interactions, (December) *Pharmacy Times*

- Infarmed. (2011a). *Prontuário Terapêutico* 10.º 621–632. Peres-soctip S.A
- Infarmed. (2014). *Prontuário Terapêutico* 10.º 621–632. Peres-soctip S.A
- Ionescu, C e Cairá, M.R. (2005). *Drug metabolism – current concepts*. 1ª Ed , Dordrecht – Holanda, Springer.
- Jaunay T, Sambrook P, G. A. (2000). Antibiotic prescribing practices by South Australian general dental practitioners. *Australian Dental Journal.*, 5(3): 179-86; quiz 214.
- JM, T. (1995). The pharmacology of local anaesthetic drugs. *Current Anaesthesia and Critical Care*, 6(1), 41–47. [https://doi.org/10.1016/S0953-7112\(05\)80197-8](https://doi.org/10.1016/S0953-7112(05)80197-8)
- Katzung, Bertram G. (2006) – *Farmacologia Básica e Clínica* – Editora Nova Guanabara
- Kulkarni, S. K.-. (2002). On the safety of nimesulide, a preferential COX-2 inhibitor. *Current Science*, 83(12), 1442–1443.
- Lobo, F. A. (2007). Papel do ácido acetilsalicílico na prevenção primária. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 155–172.
- Mascarenhas, M. I., da Silva, S. L., Mendes, A., Santos, A. S., Pedro, E., & Barbosa, M. P. (2011). Alergia aos anestésicos locais. *Acta Médica Portuguesa*, 24(2), 293–298.
- Marra, F., George, D., Chong, M., Sutherland, S., e Patrick, D. M. (2016). Antibiotic prescribing by dentists has increased Why?, *Journal of the American Dental Association*, 147(5), 320–327. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2015.12.014>
- Meirelles, Newton, Neto, Raphael, e Oliveira, S. (2016). Interações relacionadas ao uso de anticoagulantes orais. *Boletim Informativo Geum*. <http://www.ojs.ufpi.br/index.php/geum/>

- Mendonça J, Lyra J, Rabelo J, Siqueira J, Balisa-Rocha B, G. F. (2010). Analysis and detection of dental prescribing errors at primary health care units in Brazil. *Pharmacy World & Science*, 32(1):30-35.
- Mohan, M., Gupta, A., Shenoy, V., e Parolia, A. (2011). Pharmacological Agents in Dentistry": A Review. *British Journal of Pharmaceutical Research*, 1(3), 66–87.
- Monteiro, C., Marques, F., e Ribeiro, C. (2007). Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 23(1), 63–73. Retrieved from:[http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php?journal=rpmgf&page=article&op=view&path\[\]=10322](http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php?journal=rpmgf&page=article&op=view&path[]=10322)
- Moore, P. A., Ziegler, K. M., Lipman, R. D., Aminoshariae, A., Carrasco-labra, A., & Mariotti, A. (2018). Benefits and harms associated with analgesic medications used in the management of acute dental pain. *The Journal of the American Dental Association*, 149(4), 256–265.e3. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2018.02.012>
- Moraes, T. C., Vicentini, C. B., & Ramacciato, J. C. (2013). *Revista Perio* MARÇO_2013_PUBL_SITE_PAG-19_A_24.pdf, 23(01), 19–24.
- Neira, A., e A., O. (2010). Manejo farmacológico de dolor orofacial. *Revista Facultad Medicina.*, 58–66.
- Ordem dos Médicos Dentistas.(2018) Ordem dos Médicos Dentistas. Retrieved from <https://www.ombd.pt/> - Consultado a 08-10-2018
- Padoin, K., Comarella, L., e Solda, C. : (2018). Medicamentos comumente prescritos na odontologia e suas principais interações medicamentosas. *Journal of Oral Investigations*, 62–76.
- Palleria Caterina, Di Paolo Antonello, Giofrè Chiara, Caglioti Chiara, Leuzzi Giacomo, Siniscalchi Antonio, De Sarro Giovambattista, G. L. (2013). Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *Journal of Research in Medical Science*.

- Palmer, N. O. A., Martin, M. V., Pealing, R., Ireland, R. S., Roy, K., Smith, A., & Bagg, J. (2001). Antibiotic prescribing knowledge of National Health Service general dental practitioners in England and Scotland. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 47(2), 233–237. <https://doi.org/10.1093/jac/47.2.233>
- Panara, M. R., Padovano, R., Sciulli, M. G., & Santini, G. (1998). Effects of nimesulide on constitutive and inducible prostanoid biosynthesis in human beings. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 63(6), 672–681. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(98\)90091-1](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(98)90091-1)
- Patel, H. H., e Pharm, M. (2018). Importance of Pharmacology in Dentistry. *News Medical Life Sciences*. Retrieved from <https://www.news-medical.net/health/Importance-of-Pharmacology-in-Dentistry.aspx>
- Pinto, Alexandra, Lobo, Vitor. Bação. Fernad e Bacelar-Nicolau, H. (2010). O consumo de medicamentos e a polimedicação em Portugal. 2. Volume - A Via de Desenvolvimento Para Vencer a Crise, 177/180.
- Poveda Roda R, Bagan JV, Sanchis Bielsa JM, C. P. E. (2007). Antibiotic use in dental practice. *Medicina Oral Patologia Oral Cirurgia Bucal*, 12(3): E186-92.
- Rainsford KD1, Kean WF, E. G. (2008). Review of the pharmaceutical properties and clinical effects of the topical NSAID formulation, diclofenac epolamine. *Current Medical Ressarch and Opinion*.
- Ramalhinho, I., Ribeirinho, M., Vieira, I., e Cabrita, J. (2012). A Evolução do Consumo de Antibióticos em Ambulatório em Portugal Continental 2000-2009. *Acta Médica Portuguesa*, 25(1), 20–28.
- RCM Metotrexato (2018) - Resumo das Características do Medicamento (Consultado a Novembro de 2018)

- República, Diário da (2006) – Decreto-Lei n.º 176/2006b – Diário da República Electrónico
- Rodrigues, H. L. (2009). Interacções Medicamentosas e minimização do risco. *Boletim Fármaco Vigilância*, 13.
- Rodrigues, L., Lial, B., Cesar, C., Sousa, M. De, Castro, D. De, Machado, D., e Orsini, M. (2014). Revisão Neuralgia do trigêmeo : uma revisão integrativa acerca da clínica médica , cirúrgica e fisioterapêutica, 15, 304–310.
- Rodríguez-Alonso, E., e Monje, M. T. R. (2009). Tratamiento antibiótico de la infección odontogénica. *Información Terapéutica Del Sistema Nacional de Salud*, 33(3), 67–79. Retrieved from <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3646621>
- Stafstrom Carl E (2010). Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search for synergy. *Current Opinion in Neurology*, 157–163. Retrieved from doi: 10.1097/WCO.0b013e32833735b5
- Selwitz R. H., Ismail A. I., Pitts N. B. (2007). "Dental caries". *Lancet* 369 (9555): 51–59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60031-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60031-2)
- Singla, A.K, M, Chawla., e A., Singh (2000). Nimesulide: some pharmaceutical and pharmacological aspects--an update. *Journal Pharmacy and Pharmacology*, 467–486.
- Sousa, J. C. (2006). Manual de Antibiótico Antibacterianos 2.^a Edição. Porto - Fernando Pessoa.
- Vargas-Espinosa, M. L., Sanmartí-García, G., Vázquez-Delgado, E., & Gay-Escoda, C. (2012). Antiepileptic drugs for the treatment of neuropathic pain. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 786–e793. <https://doi.org/doi:10.4317/medoral.18001>

Wannamacher L, Ferreira M B C. *Farmacologia Clínica para Dentistas*. 3ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2012

Warholak, TL, Menke JM, Hines LE, Murphy JE, Reel S, M. D. (2011). A drug-drug interaction knowledge assessment instrument for health professional students: a Rasch analysis of validity evidence.

Westphal, J. (2000). Macrolide ± induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *British Journal Clinical Pharmacology*, 50, 285–295.

Zhang, L., Zhang, Y. (Derek), Zhao, P., e Huang, S.-M. (2009). Predicting Drug–Drug Interactions: An FDA Perspective. *The American Association Pharmaceutical Scientists Journal*, 11(2), 300–306. <https://doi.org/10.1208/s12248-009-9106-3>.
doi: 10.1208/s12248-009-9106-3

Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B. S., Mariotti, A. J., & Neidle, E. A. (2011). *Farmacologia terapêutica para dentistas*. (Elsevier, Ed.) (6.^a).