

Interações medicamentosas: analgésicos, antiinflamatórios e antibióticos (Parte II)

Drug Interactions: Analgesics, Antimicrobial and Anti-Inflammatory Agents

Cristiane de Cássia Bergamaschi¹
Michelle Franz Montan¹
Karina Cogo¹
Gilson César Nobre Franco¹
Francisco Carlos Groppo²
Maria Cristina Volpato²
Eduardo Dias de Andrade²
Pedro Luiz Rosalen²

Recebido em 13/09/2006
Aprovado em 14/10/2006

RESUMO

Esta revisão, a segunda da série, descreve as principais interações que podem ocorrer com os fármacos antimicrobianos e analgésicos prescritos na clínica odontológica. É responsabilidade do cirurgião-dentista conhecer as possíveis interações que podem ocorrer com os fármacos antimicrobianos e analgésicos e o potencial risco dessas associações, a fim de que possa evitá-las durante o tratamento odontológico. Os autores discutem se essas associações comprometem a eficácia dos medicamentos e em que situações essas interações devem ser evitadas. Recomendações e precauções são também fornecidas com o objetivo de prevenir estas complicações.

Descritores: Odontologia; Interações de medicamentos; Fármacos/administração & dosagem; Farmacologia.

ABSTRACT

This review, the second of a series, describes the main interactions between analgesics and antimicrobial agents in dental practice. The dentist must be well aware of the interactions that may occur when multiple medications are administered in order to avoid complications during dental treatment. The authors discuss if these associations interfere with drug efficacy and when such associations must be avoided. Caution and recommendations to prevent complications due to drug association are also discussed.

Descriptors: Dentistry; Drug interactions; Pharmaceutical preparations; Pharmacology.

INTRODUÇÃO

O crescente consumo de medicamentos contribuiu para que o cirurgião-dentista (CD) tenha uma maior probabilidade de prescrever medicamentos, os quais podem interagir negativamente com medicamentos rotineiramente utilizados pela população, fato que pode ocasionar seve-

ras interações medicamentosas (MOORE *et al.*, 1999).

Uma atenção especial deve ser dada aos idosos, pois, além do considerável aumento deste grupo de indivíduos, o tratamento odontológico neles geralmente é mais extenso, e a história médica pode limitar ou modificar o tratamento odontológico (ETTINGER, 2006).

1. Doutorando (a) em Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica da FOP/UNICAMP*.

2. Professor (a) Titular em Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica da FOP/UNICAMP*.

* Departamento de Ciências Fisiológicas - Faculdade de Odontologia da UNICAMP – FOP/UNICAMP – Piracicaba – São Paulo - Brasil

A compreensão das reações adversas causadas pela associação de fármacos é importante na educação dos CDs. A maneira mais eficaz de preveni-las é garantir que o CD, durante sua graduação, tenha conhecimento das possíveis interações e suas complicações e saiba propor estratégias terapêuticas adequadas ao tratamento odontológico. Como profissional da saúde, o CD é responsável por potenciais interações que podem ocorrer entre os medicamentos prescritos e os medicamentos já utilizados pelos pacientes (MOORE *et al.*, 1999).

Esta revisão afigura-se como segunda de uma série que descreve as principais interações medicamentosas que podem ocorrer na rotina odontológica. A primeira revisão descreveu as interações que podem ocorrer relacionadas a fatores individuais dos pacientes. Essa revisão descreve as interações medicamentosas que podem ocorrer com os analgésicos, os antiinflamatórios e antimicrobianos, fármacos amplamente utilizados no controle da dor e infecção no tratamento odontológico. O terceiro artigo revisará as interações medicamentosas que podem ocorrer com outros fármacos utilizados durante o atendimento odontológico, tais como ansiolíticos, sedativos e anestésicos locais.

REVISÃO DA LITERATURA

Interações medicamentosas com analgésicos/antiinflamatórios

A dor pós-operatória produzida por procedimentos odontológicos é, geralmente, de natureza inflamatória sendo mais comumente tratada com analgésicos ou antiinflamatórios, dependendo da intensidade dolorosa. Esses fármacos são também muito utilizados como automedicação para o controle da dor odontogênica (MEECHAN, 2002). Os fármacos mais utilizados no Brasil para essas situações são: antiinflamatórios não-esteroidais (AINES), paracetamol (acetaminofeno) e dipirona.

1) Interações com AINES

Estudos clínicos demonstraram que estes são

fármacos efetivos em qualquer nível de dor odontogênica, desde leve, moderada até severa, são considerados entre os fármacos mais prescritos no mundo (WYNN e COOK, 2006).

Recentemente, novos AINES que apresentam maior seletividade pela enzima COX-2 foram desenvolvidos com o objetivo de provocar menos efeitos colaterais, tais como danos na mucosa gastrintestinal. Apesar disso, estudos recentes demonstraram não existirem evidências que comprovem a segurança gastrintestinal dos antiinflamatórios seletivos da COX-2 em relação aos não seletivos, sugerindo que esses fármacos não são tão seguros como se imaginava (HIPPISEY-COX *et al.*, 2005).

Os AINES inibem a síntese de prostaglandinas e tromboxanos e, dessa forma, possíveis interações podem ocorrer com medicamentos que dependem de níveis séricos desses mediadores químicos. Outro fator relevante é o alto grau de ligação protéica deste grupo de fármacos, a qual pode predispô-los a interações com outras drogas que também apresentam essa mesma característica (HAAS, 1999).

• *Fármacos anti-hipertensivos*

As classes mais comuns de anti-hipertensivos são os iECA (inibidores da enzima conversora de angiotensina), tais como captopril, enalapril, fosinopril e lisinopril; os diuréticos, tais como furosemda, ácido etacrínico e hidroxiclortiazida; e os beta-bloqueadores, tais como propranolol, nadolol, metoprolol e atenolol. Esses medicamentos necessitam das prostaglandinas (PGs) renais para exercerem o seu mecanismo de ação (HOUSTON, 1991). As PGs renais modulam a vasodilatação, a filtração glomerular, a secreção tubular de sódio/água e o sistema renina-angiotensina-aldosterona, os quais são fatores essenciais no controle da pressão arterial. As PGs são ainda mais importantes em pacientes hipertensos, os quais possuem baixa produção de renina (DOWD *et al.*, 2001).

Os AINES podem diminuir a ação dos anti-hipertensivos, pois inibem a síntese de PGs renais.

Outros tipos de anti-hipertensivos, tais como os inibidores de canal de cálcio (nifedipina, verapamil e diltiazem), não dependem das PGs renais e, portanto, não sofrem esse tipo de interação.

Os beta-bloqueadores reduzem a pressão por diversos mecanismos, incluindo o aumento de prostaglandinas circulantes. Seu efeito pode também ser inibido pelos AINES, devido à inibição da síntese dessas prostaglandinas circulantes.

Os AINES podem também interferir com a ação dos diuréticos, pois reduzem a eficácia na secreção de sódio, podendo provocar um aumento na pressão arterial e afetar a atividade da renina plasmática, a qual controla o sistema renina-angiotensina-aldosterona (HAAS, 1999).

• *Lítio*

A terapia com sais de lítio caracteriza-se como a primeira opção de escolha para tratamento e profilaxia de distúrbios psiquiátricos, especialmente a depressão bipolar. Esse medicamento possui baixo índice terapêutico e, por, isso um aumento na sua concentração plasmática pode acarretar efeitos adversos, tais como: poliúria, polidipsia, náusea, vômitos, diarreia, tremores e sedação (SIDHU *et al.*, 2004). Doses maiores de lítio podem também levar a convulsões, coma e morte. Foi sugerido que os AINES poderiam aumentar a concentração plasmática do lítio através da redução da taxa de filtração glomerular, devido à inibição da síntese de prostaglandinas (WILTING *et al.*, 2005). Em indivíduos com a função renal comprometida e/ou volume intravascular diminuído, a administração concomitante de rofecoxibe e lítio poderia resultar numa intoxicação grave (RATZ BRAVO *et al.*, 2004). Ainda não existem estudos relacionando outros AINES seletivos a esta intoxicação, entretanto, na medida do possível, o clínico deve evitar, também, outros AINES seletivos.

• *Anticoagulantes*

Os efeitos de fármacos anticoagulantes, como a varfarina e a heparina são aumentados pelos AINES, podendo elevar o risco de hemorragias (SCULLY e

WOLFF, 2002). Além disso, o ibuprofeno pode aumentar o risco de hemorragia gastrointestinal em pacientes que fazem terapia com fármacos antiagregantes plaquetários, como o clopidogrel (MEECHAN, 2002). A associação de antiinflamatórios COX-2 seletivos, tais como o celecoxibe, com a varfarina produz um aumento leve, mas não significativo do sangramento gastrointestinal (CHUNG *et al.*, 2005).

• *Antimetabólicos*

O metotrexato é um fármaco antimetabólico indicado em baixas doses, no tratamento de artrite reumatóide e, em altas doses, na terapia anticancerígena. Interações entre os AINES e o metotrexato são mais comuns de ocorrer na terapia anticancerígena. Os antiinflamatórios podem reduzir a excreção renal do metotrexato, predispondo este medicamento aos seus efeitos tóxicos, como por exemplo, falência renal (HAAS, 1999; MEECHAN, 2002).

• *Aspirina*

A aspirina é um medicamento rotineiramente utilizado devido ao seu efeito cardioprotetor. Esse fármaco reduz a formação de trombos pela inibição da agregação plaquetária, sendo utilizado na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com história de enfarto do miocárdio, angina instável ou trombose coronária (WYNN e COOK, 2006). A associação dos AINES à aspirina poderia potencializar os efeitos irritantes sobre a mucosa gástrica e, provavelmente, a inibição da agregação plaquetária. É aconselhável que essa interação seja evitada na clínica odontológica.

• *Outros Antiinflamatórios não-esteroidais*

Os AINES estão associados à nefrotoxicidade, particularmente quando o uso é crônico ou quando é utilizado em combinação com outro AINE. A prescrição dos AINES em Odontologia deve ser por curta duração (geralmente menos que 5 dias) e, neste caso, mesmo quando associado a outro AINE, utilizado cro-

nicamente pelo paciente, o risco de causar prejuízo renal ao paciente é baixo (HAAS, 1999).

2) Interações com paracetamol

O paracetamol é comumente utilizado no controle de dor odontológica leve a moderada, com a vantagem de não promover os efeitos adversos associados aos AINES ou aos opióides. O paracetamol é seguro, quando utilizado nas dosagens recomendadas por curto período de tempo, consistente com o uso em Odontologia (HAAS, 1999).

Em doses elevadas (acima de 4g/dia), podem promover nefropatia e hepatotoxicidade (GAZIANO e GIBSON, 2006).

Embora o paracetamol não apresente interações relevantes conhecidas em Odontologia, especial atenção deve ser dada, quando este medicamento for prescrito para pacientes usuários crônicos de álcool. Neles, o uso de paracetamol pode resultar em aumento da conversão do paracetamol em um metabólito altamente tóxico, podendo provocar danos graves no fígado. Este tipo de associação deve ser evitado (FRIEDLANDER *et al.*, 2003).

3) Interações com dipirona sódica

A dipirona sódica é um dos analgésicos mais prescritos e eficazes para o controle de dor pós-operatória em Odontologia, sendo utilizada em muitos países além do Brasil. No entanto, em outros países, tais como nos Estados Unidos, a dipirona não é comercializada. Assim, são escassos na literatura relatos de interações medicamentosas relacionadas com esse analgésico. Segundo o BPR Guia de Remédios® (2005), a dipirona pode interagir com algumas drogas. Esse analgésico pode potencializar a ação do álcool, não devendo, portanto, ser administrado concomitantemente com bebidas alcoólicas; pode reduzir a ação da ciclosporina, um imunossupressor utilizado em transplantes e indicado em doenças autoimunes resistentes aos corticosteróides ou outra terapia convencional e pode, ainda, provocar o aumento das reações adversas da clorpromazina, um antipsicótico, apre-

sentando como principal efeito da interação a hipotermia, visão turva ou qualquer alteração na visão, movimentos de torção do corpo por efeitos parkinsonianos extrapiramidais distônicos, hipotensão, constipação, enjoos, sonolência, secura na boca e congestão nasal.

Interações medicamentosas com antimicrobianos

Os agentes antimicrobianos utilizados no tratamento de infecções odontológicas são normalmente utilizados por período de tempo maior, quando comparados aos outros fármacos utilizados na clínica odontológica, fato esse que pode contribuir para o surgimento de interações medicamentosas (HERSH, 1999).

Os principais mecanismos de interação que ocorrem com este grupo de fármacos estão relacionados com a competitividade destes pela ligação às proteínas plasmáticas (sendo os fármacos que apresentam alto grau de ligação os mais afetados) e a capacidade de alguns fármacos de inibir as enzimas do citocromo P450. Ambos os mecanismos apresentam como consequência o aumento dos níveis plasmáticos destes fármacos. Para essas interações, especial atenção deve ser dada aos fármacos que apresentam baixo índice terapêutico, uma vez que pequenos aumentos na sua concentração plasmática podem causar sérios prejuízos ao indivíduo (MOORE *et al.*, 1999).

A maioria das infecções dentais é tratada com antimicrobianos do grupo das penicilinas, a eritromicina, o metronidazol e a tetraciclina. A seguir, estão descritas as principais interações entre os fármacos utilizados rotineiramente pelos pacientes e os agentes antimicrobianos.

• *Metronidazol com álcool*

Em situações em que o CD prescreve o metronidazol, especial atenção deve ser dada aos pacientes usuários crônicos de álcool. O metronidazol é responsável por inibir a atividade da acetaldeído desidrogenase, enzima responsável pela metabolização

do álcool. A administração concomitante de metronidazol com o álcool promove o acúmulo de acetaldéido no sangue do paciente, podendo produzir, no organismo, uma reação conhecida como a reação tipo dissulfiram, que é caracterizada por sintomas, como: rubor, suor, palpitações, dispnéia, hiperventilação, aumento da frequência cardíaca, falha na pressão sanguínea, náusea, vômito e sonolência (HEELON e WHITE., 1998). Existe apenas um relato na literatura em que a provável causa de morte foi relacionada a esta associação entre metronidazol e álcool, sendo que ela provocou disritmia cardíaca em decorrência do acúmulo de acetaldéido no sangue (CINA *et al.*, 1993).

• *Metronidazol com lítio*

Nas situações em que o CD prescreve o metronidazol a um paciente que está sob tratamento com sais de lítio, especial atenção deve ser dada em relação à concentração plasmática desse fármaco, devido ao seu baixo índice terapêutico. Os níveis sanguíneos regulares de lítio devem estar entre 0,8 a 1,5 mEq/L. Níveis sanguíneos de 1,5 a 2 mEq/L ou maiores são considerados tóxicos e podem causar letargia, fraqueza muscular, tremores finos, disfunção renal e colapso circulatório (STOCKLEY, 1996; POTTER e HOLLISTER, 1998).

O provável mecanismo de interação para essa associação é decorrente da redução na excreção renal do lítio.

• *Eritromicina, claritromicina ou tetraciclina com digoxina ou digitoxina*

Digoxina e digitoxina são fármacos utilizados para o tratamento de doença cardíaca congestiva e certos tipos de arritmias cardíacas.

A microbiota intestinal bacteriana (*Eubacterium lentum*) promove uma redução na biodisponibilidade oral dos digitálicos. Quando eritromicina, claritromicina e tetraciclina são administrados, promovem uma diminuição da microbiota intestinal, resultando em aumen-

to dos níveis sanguíneos de digoxina, predispondo o paciente aos seus efeitos tóxicos, tais como distúrbios da visão e arritmias cardíacas (RUBINSTEIN, 2001).

Para a claritromicina, são conhecidos outros dois mecanismos prováveis. A digoxina é excretada predominantemente, pela via renal, sendo este processo mediado por um transportador chamado de glicoproteína P. É provável que a claritromicina diminua a excreção renal de digoxina, por inibir a atividade desse transportador. Além disso, a claritromicina é um inibidor enzimático do citocromo P450, podendo essa associação acarretar um aumento da concentração plasmática de digoxina (PORRAS *et al.*, 2005).

• *Eritromicina ou claritromicina com cisaprida, midazolam ou triazolam*

O citocromo P450 é formado por um conjunto de enzimas (isoenzimas), que são responsáveis pela metabolização de um grande número de fármacos. A isoenzima CYP3A4 representa 60% das enzimas do fígado, responsáveis pela metabolização dos fármacos. Eritromicina e claritromicina são potentes inibidores da CYP3A4, podendo ocasionar um aumento da concentração sanguínea e toxicidade de fármacos que utilizam essa mesma via de metabolização (RUBINSTEIN, 2001).

Existem relatos de arritmia ventricular severa e, até fatais, provocadas pela administração da cisaprida (utilizada para o tratamento de refluxo esofágico) com estes inibidores do citocromo P450 (WYSOWSKI e BACSSANYI, 1996; MICHALETS *et al.*, 1998; VIRAMONTES *et al.*, 2002).

O midazolam e o triazolam são fármacos utilizados como agentes sedativos e ansiolíticos orais em Odontologia. Em um estudo com 12 voluntários, foi verificado que a administração de 500mg de eritromicina três vezes ao dia por 6 dias com 15 mg de midazolam via oral no sexto dia e 0,05 mg/kg por via intravenosa no sétimo dia, quadruplicou a quantidade absorvida e reduziu o clearance renal do midazolam em 54%, o que contribui para um aumento significativo do efeito

desses ansiolíticos. Em situações nas quais não é possível evitar o uso concomitante desses fármacos, durante o tratamento odontológico, é necessário que a dose de midazolam seja reduzida de 50% a 75% (OLKKOLA *et al.*, 1993). Felizmente, os benzodiazepínicos, quando administrados por via oral, possuem alto índice terapêutico quando comparados, às outras classes de fármacos sedativos e ansiolíticos. Assim, um aumento de até 70 vezes na dose usual não resulta em fatalidades (LOEFFLER, 1992).

• *Eritromicina ou tetraciclinas com teofilina*

Teofilina é um fármaco broncodilatador utilizado no tratamento da asma brônquica. O aumento da concentração sérica de teofilina é observado quando esta é associada às tetraciclinas (MEECHAN, 2002). A administração de eritromicina associada a uma dose oral de teofilina promove aumento do tempo de meia-vida de eliminação e redução do clearance renal da teofilina, elevando sua concentração plasmática (PRINCE *et al.*, 1981). O ajuste de dose da teofilina é recomendado para pacientes que fazem uso concomitante destes fármacos, visando evitar efeitos tóxicos, uma vez que ele apresenta baixo índice terapêutico (RENTON *et al.*, 1981).

• *Tetraciclina, amoxicilina e ampicilina com anticoagulantes orais*

Varfarina e dicumarol são fármacos anticoagulantes orais, que apresentam baixo índice terapêutico. Seu efeito ocorre devido ao antagonismo competitivo com a vitamina K, importante fator na coagulação sanguínea (STOCKLEY, 1996).

Foi observado que a administração de tetraciclinas, ampicilina ou amoxicilina à pacientes que faziam uso de anticoagulantes orais promoveu aumento do tempo de protrombina e de sangramento nestes pacientes (STOCKLEY, 1996; DAVYDOV *et al.*, 2003).

Claritromicina e levofloxacina também interagem com a varfarina promovendo aumento do efeito anticoagulante. O provável mecanismo de ação atribuí-

do a essa interação é a inibição das enzimas do citocromo P450, responsáveis pela metabolização da varfarina (JONES e FUGATE, 2002; GOODERHAM *et al.*, 1999).

• *Antibióticos com contraceptivos orais*

A pílula anticoncepcional é formada de estrógenos semi-sintéticos, como o etinilestradiol, e progesterona semi-sintética, como o levonorgestrel. Da mesma forma que os outros fármacos, os contraceptivos orais não são fármacos 100% efetivos, mas, se utilizados corretamente, diminuem o risco de gravidez para menos de 1% (HELMS *et al.*, 1997).

Estudos clínicos demonstraram que a rifampicina diminui os níveis sanguíneos do etinilestradiol e da progesterona. A rifampicina é um potente indutor das enzimas do citocromo P450 presentes no fígado, o que ocasiona em aumento do metabolismo de alguns fármacos, como os anticoncepcionais (SHENFIELD, 1993).

Dados da literatura demonstraram que os níveis plasmáticos de contraceptivos orais esteróides não são modificados com a administração concomitante dos antibióticos, como: ampicilina, ciprofloxacina, claritromicina, doxiciclina, metronidazol, ofloxacina, roxitromicina e tetraciclina (ARCHER e ARCHER, 2002). No entanto, alguns autores alertam que tetraciclina, metronidazol, ampicilina e eritromicina podem reduzir a eficácia do contraceptivo oral, aumentando o risco de gravidez (MEECHAN, 2002; HERSH, 1999).

Alguns mecanismos têm sido propostos para explicar a possibilidade de diminuição da eficácia do anticoncepcional com o uso dos antibióticos. Essas hipóteses incluem diminuição da circulação entero-hepática devido a uma redução na microbiota intestinal bacteriana, responsável pela manutenção dos níveis plasmáticos constantes do contraceptivo oral e o aumento da sua degradação enzimática no fígado (ARCHER e ARCHER, 2002).

• *Antibióticos com antiinflamatórios*

Em odontologia, a amoxicilina é considerada o

antimicrobiano de primeira escolha para diversos tipos de infecções, sendo comum, em Odontologia, seu uso associado aos AINES (PALMER *et al.*, 2000). Um estudo realizado com voluntários sadios verificou que a administração de 100mg de diclofenaco sódico por via oral reduziu a biodisponibilidade oral de 2g de amoxicilina, devido à redução na absorção e aumentou em 18% a excreção renal da amoxicilina (BERGAMASCHI *et al.*, 2006).

A azitromicina tem sido uma boa opção para uso odontológico, devido a características, como amplo espectro de ação, baixa incidência de efeitos colaterais e boa penetração tecidual. A administração de piroxicam 20mg por dia, associada à azitromicina 500mg por dia, durante 7 dias, demonstrou redução na distribuição de piroxicam na gengiva e no osso alveolar (MALIZIA *et al.*, 2001). Embora em Odontologia seja relativamente comum a associação entre esses dois grupos de fármacos, há escassez de estudo na literatura que avalie as interações medicamentosas que possam ocorrer.

• *Penicilinas ou tetraciclinas com metotrexato*

As penicilinas e as tetraciclinas são responsáveis pelo aumento da concentração plasmática do metotrexato. Os prováveis mecanismos dessa interação são devidos ao deslocamento do metotrexato da ligação à proteína plasmática, da diminuição do metabolismo hepático e da diminuição da excreção renal (TITIER *et al.*, 2002).

Essa interação é considerada prejudicial ao organismo e deve ser evitada, principalmente em pacientes idosos ou naqueles que apresentam diminuição da função renal (MEECHAN, 2002).

• *Clindamicina com gentamicina*

A clindamicina possui uso odontológico, quando utilizada em dose oral única, na profilaxia da endocardite bacteriana para pacientes que são alérgicos às penicilinas (MEECHAN, 2002). A associação de clindamicina com gentamicina pode promover com-

prometimento da função renal do paciente. No entanto, é pouco provável que esse efeito ocorra, quando a clindamicina é utilizada em dose única.

• *Antibióticos bactericidas com antibióticos bacteriostáticos*

Na realidade, há poucos trabalhos que demonstram que antibióticos bacteriostáticos antagonizam o efeito de antibióticos bactericidas (STOCKLEY, 1996). Em Odontologia, não há razão para essa associação no tratamento de infecções odontogênicas. Além disso, esse tipo de combinação poderá produzir uma resposta mais tóxica no organismo, quando comparada à monoterapia antimicrobiana.

DISCUSSÃO

A gravidade das interações relatadas nesta revisão de literatura pode ser considerada como clinicamente relevante ou não, dependendo de fatores, como: a dose do medicamento prescrito pelo CD, a dose do medicamento utilizado rotineiramente pelo paciente, a duração do tratamento e o seu estado geral de saúde.

A maioria dos analgésicos mais comumente empregados em Odontologia são considerados seguros, quando utilizados em posologias apropriadas. No entanto, quando o indivíduo faz uso rotineiro de medicamentos, interações entre os fármacos podem ocorrer, podendo promover efeitos tóxicos. Além das associações entre fármacos, atenção especial deve ser dada à associação do paracetamol com álcool devido ao potencial hepatotóxico desta associação.

Algumas interações podem levar ao surgimento de eventos adversos sérios, como a associação de Aines com sais de lítio, varfarina, heparina e metotrexato, que acarretam um aumento da concentração plasmática desses fármacos. Com a finalidade de evitar esses efeitos, os Aines devem ser prescritos, por curta duração de tempo, para os pacientes que fazem uso desses medicamentos, e, quando possível, essas associações devem ser evitadas (HAAS, 1999).

Em certas situações, as interações podem comprometer a eficácia clínica do medicamento, como,

por exemplo, em pacientes que fazem terapia com fármacos anti-hipertensivos, o emprego de Aines pode levar à redução na eficácia do tratamento da hipertensão. A utilização de Aines por um período acima de uma semana pode interferir com o efeito dos fármacos anti-hipertensivos (JOHNSON *et al.*, 1994). Assim, em pacientes que fazem uso de iECA, â-bloqueadores e/ou diuréticos e necessitam do tratamento com Aines, devem fazê-lo por, no máximo, 4 dias (BECKER, 1994). Em idosos portadores de insuficiência cardíaca congestiva ou que possuam baixas concentrações de renina, o uso de paracetamol ou dipirona é mais apropriado (HAAS, 1999).

Os antimicrobianos também são fármacos relativamente seguros na prática odontológica. Entretanto, fármacos que apresentam baixo Índice Terapêutico, como o lítio, digoxina, digitoxina, varfarina e dicumarol, podem apresentar toxicidade relevante, quando associados a inúmeros antimicrobianos, devido à elevação das suas concentrações plasmáticas. Como precaução, é aconselhável que seja feita a monitorização da concentração dos níveis sanguíneos destes fármacos em indivíduos que necessitam da terapia concomitante com os antimicrobianos, para que, se necessário, seja feito o ajuste da dose, com a finalidade de se evitarem os efeitos tóxicos decorrentes da associação (MEECHAN, 2002).

A prescrição de metronidazol em usuários crônicos de álcool pode resultar em uma interação severa. O CD deve orientar o paciente a abster-se do uso de álcool durante o tratamento com este antimicrobiano, e, em situações nas quais isso não seja possível, o CD deverá evitar o uso desse antimicrobiano.

Para pacientes que fazem uso do anticoncepcional e necessitam da terapia antimicrobiana, é responsabilidade do CD orientar sobre a necessidade da utilização de métodos contraceptivos adicionais durante o tratamento com o antimicrobiano (MEECHAN, 2002).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os fármacos analgésicos, antiinflamatórios e antimicrobianos utilizados em odontologia são considerados seguros, quando utilizados em posologias e tempos adequados. Além disso, em algumas situações, estes fármacos são utilizados em dose única, e, dessa forma, espera-se menor possibilidade da ocorrência de interações medicamentosas.

No entanto, é de responsabilidade do cirurgião-dentista conhecer as possíveis interações que podem ocorrer com esses fármacos e o potencial risco dessas associações, a fim de que possa evitar sérias complicações durante o tratamento odontológico.

REFERÊNCIAS

- Archer, J.S.; Archer, D.F. Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: a myth debunked. **J Am Acad Dermatol**, v.46, n.6, p.917-23. 2002.
- Becker, D.E. Drug interactions in dental practice: a summary of facts and controversies. **Compendium**, v.15, n.10, p.1228, 1230, 1232,1244. 1994.
- Chung, L.; Chakravarty, E.F.; Kearns, P.; Wang, C.; Bush, T.M. Bleeding complications in patients on celecoxib and warfarin. **J Clin Pharm Ther**, v.30, n.5, p.471-7. 2005.
- Cina, S.J.; Russell, R.A.; Conradi, S.E. Sudden death due to metronidazole/ethanol interaction. **Am J Forensic Med Pathol**, v.17, n.4, p.343-6. 1996.
- Davydov, L.; Yermolnik, M.; Cuni, L.J. Warfarin and amoxicillin/clavulanate drug interaction. **Ann Pharmacother**, v.37, n.3, p.367-70. 2003.
- de Cassia Bergamaschi, C.; Motta, R.H.; Franco, G.C.; Cogo, K.; Montan, M.F.; Ambrosano, G.M.; Rosalen, P.L.; *et al.* Effect of sodium diclofenac on the bioavailability of amoxicillin. **Int J Antimicrob Agents**, v.27, n.5, p.417-22. 2006.

- Dowd, N.P.; Scully, M.; Adderley, S.R.; Cunningham, A.J.; Fitzgerald, D.J. Inhibition of cyclooxygenase-2 aggravates doxorubicin-mediated cardiac injury in vivo. **J Clin Invest**, v.108, n.4, p.585-90. 2001
- Ettinger, R.L. Rational dental care: part 1. Has the concept changed in 20 years? **J Can Dent Assoc**, v.72, n.5, p.441-5. 2006.
- Friedlander, A.H.; Marder, S.R.; Pisegna, J.R.; Yagiela, J.A. Alcohol abuse and dependence: psychopathology, medical management and dental implications. **J Am Dent Assoc**. v.134, n.6, p.731-40. 2003.
- Gaziano, J.M.; Gibson, C.M. Potential for drug-drug interactions in patients taking analgesics for mild-to-moderate pain and low-dose aspirin for cardioprotection. **Am J Cardiol**. v.8, n.97 (9A), p.23-9, 2006.
- Gooderham, M.J.; Bolli, P.; Fernandez, P.G. Concomitant digoxin toxicity and warfarin interaction in a patient receiving clarithromycin. **Ann Pharmacother**, v.33, n.7-8, p.796-9. 1999.
- Guia de Remédios BPR**. 7^a ed. São Paulo: Editora Escala, 2005. 672 p.
- Haas, D.A. Adverse drug interactions in dental practice: interactions associated with analgesics, Part III in a series. **J Am Dent Assoc**, v.130, n.3, p.397-407. 1999.
- Heelon, M.W.; White, M. Disulfiram-cotrimoxazole reaction. **Pharmacotherapy**, v.18, n.4, p.869-70. 1998.
- Helms, S.E.; Bredle, D.L.; Zajic, J.; Jarjoura, D.; Brodell, R.T.; Krishnarao, I. Oral contraceptive failure rates and oral antibiotics. **J Am Acad Dermatol**, v.36, n.5 Pt 1, p.705-10. 1997.
- Hersh, E.V. Adverse drug interactions in dental practice: interactions involving antibiotics. Part II of a series. **J Am Dent Assoc**, v.130, n.2, p.236-51. 1999.
- Hippisley-Cox, J.; Coupland, C.; Logan, R. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. **BMJ**, v. 3, n.331(7528), p.1310-6. 2005.
- Houston, M.C. Hypertension strategies for therapeutic intervention and prevention of end-organ damage. Review. **Prim Care**, v.18, n.3, p.713-53. 1991.
- Johnson, A.G.; Nguyen, T.V.; Day, R.O. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. **Ann Intern Med**. v.15, n.121(4), p.289-300, 1994.
- Jones, C.B.; Fugate, S.E. Levofloxacin and warfarin interaction. **Ann Pharmacother**, v.36, n.10, p.1554-7. 2002.
- Loeffler, P.M. Oral benzodiazepines and conscious sedation: a review. **J Oral Maxillofac Surg**, v.50, n.9, p.989-97. 1992.
- Malizia, T.; Batoni, G.; Ghelardi, E.; Baschiera, F.; Graziani, F.; Blandizzi, C.; Gabriele, M.; Campa, M.; Del Tacca, M.; Senesi, S. Interaction between piroxicam and azithromycin during distribution to human periodontal tissues. **J Periodontol**, v.72, n.9, p.1151-6. 2001.
- Meehan, J.G. Polypharmacy and dentistry: 2. Interactions with analgesics and antimicrobials. **Dent Update**, v.29, n.8, p.382-8. 2002.
- Michalets, E.L.; Smith, L.K.; Van Tassel, E.D. Torsade de pointes resulting from the addition of droperidol to an existing cytochrome P450 drug interaction. **Ann Pharmacother**, v.32, n.7-8, p.761-5. 1998.

- Moore, P.A.; Gage, T.W.; Hersh, E.V.; Yagiela, J.A.; Haas, D.A. Adverse drug interactions in dental practice. Professional and educational implications. **J Am Dent Assoc**, v.130, n.1, p.47-54. 1999.
- Oikkola, K.T.; Aranko, K.; Luurila, H.; Hiller, A.; Saarnivaara, L.; Himberg, J.J.; Neuvonen, P.J. A potentially hazardous interaction between erythromycin and midazolam. **Clin Pharmacol Ther**, v.53, n.3, p.298-305. 1993.
- Palmer, N.A.; Peeling, R.; Ireland, R.S.; Martin, M.V. A study of prophylactic antibiotic prescribing in National Health Service general dental practice in England. **Br Dent J**, v.189, n.1, p. 43-6. 2000.
- Porras, M. B.; Campillo, M. A. L.; Silveira, E. D.; del Liano, M. C. R. J.; Díaz, B. G. Intoxicación digitalica secundaria al tratamiento con claritromicina. **Farm Hosp**, v.29, n.3, p.209-213. 2005.
- Potter, W.Z.; Hollister, L.E. **Antipsychotic agents and lithium. In: Katzung BG. Basic and clinical pharmacology**. 7 ed. Stamford: Appleton & Lange; p.464-82. 1998.
- Prince, R.A.; Wing, D.S.; Weinberger, M.M.; Hendeles, L.S.; Riegelman, S. Effect of erythromycin on theophylline kinetics. **J Allergy Clin Immunol**, v.68, n.6, p.427-31. 1981.
- Ratz Bravo, A.E.; Egger, S.S.; Crespo, S.; Probst, W.L.; Krahenbuhl, S. Lithium intoxication as a result of an interaction with rofecoxib. **Ann Pharmacother**, v.38, n. 7-8, p.1189-93. 2004.
- Renton, K.W.; Gray, J.D.; Hung, O.R. Depression of theophylline elimination by erythromycin. **Clin Pharmacol Ther**, v.30, n.3, p.422-6. 1981.
- Rubinstein E. Comparative safety of the different macrolides. **Int J Antimicrob Agents**, v.18, Suppl 1, p. S71-6. 2001.
- Scully, C.; Wolff, A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.94, n.1, p.57-64. 2002.
- Shenfield, G.M. Oral contraceptives. Are drug interactions of clinical significance? **Drug Saf**, v.9, n.1, p.21-37. 1993.
- Sidhu, S.; Kondal, A.; Malhotra, S.; Garg, S.K.; Pandhi, P. Effect of nimesulide co-administration on pharmacokinetics of lithium. **Indian J Exp Biol**, v.42, n.12, p.1248-50. 2004.
- Stockley, I.H. **Drug interactions**. 4 ed. London: Pharmaceutical Press; 1996.
- Viramontes-Madrid, J.L.; Jerjes-Sanchez, C.; Pelaez-Ballestas, I.; Aguilar-Chiu, A.; Hernandez-Garduno, A.G. Risk of drug interactions. Combinations of drugs associated with ventricular arrhythmias. **Rev Invest Clin**, v.54, n.3, p.192-7. 2002.
- Wiltig, I.; Movig, K.L.; Moolenaar, M.; Hekster YA, Brouwers JR, Heerdink ER, Nolen WA, Egberts AC. Drug-drug interactions as a determinant of elevated lithium serum levels in daily clinical practice. **Bipolar Disord**, v.7, n.3, p.274-80, 2005.
- Wynn, R.L.; Cook, J. Does ibuprofen block the cardioprotective effects of aspirin in dental patients? **Gen Dent**, v.54, n.1, p.6, 8-9. 2006.
- Wysowski, D.K.; Bacsanyi, J. Cisapride and fatal arrhythmia. **N Engl J Med**, v.335, n.4, p.290-1. 1996.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Faculdade de Odontologia de Piracicaba
 Pedro Luiz Rosalen
 Avenida Limeira, 901 – Bairro Areião
 CEP: 13414-903 - Piracicaba/SP – Brasil
 Tel (19) 2106-5308
 e-mail: rosalen@fop.unicamp.br