

# Interações medicamentosas: fatores relacionados ao paciente (Parte I)

## *Drug interactions: Factors related to the patient (Part I)*

Gilson Cesar Nobre Franco<sup>1</sup>  
Karina Cogo<sup>2</sup>  
Michelle Franz Montan<sup>3</sup>  
Cristiane de Cássia Bergamaschi<sup>4</sup>  
Francisco Carlos Groppo<sup>5</sup>  
Maria Cristina Volpato<sup>6</sup>  
Eduardo Dias de Andrade<sup>7</sup>  
Pedro Luiz Rosalen<sup>8</sup>

Recebido em 03/10/2006  
Aprovado em 14/11/2006

---

### RESUMO

Este trabalho busca identificar possíveis interações medicamentosas que são relevantes para a terapêutica medicamentosa adotada na prática odontológica. As interações decorrentes de fatores individuais (patologias, idade, obesidade, etc) e da associação de dois ou mais medicamentos (medicamento-medicamento) serão revisadas e discutidas em uma série de três artigos. O primeiro avaliará os principais fatores relacionados ao indivíduo, dentre eles, fatores, como alterações nos níveis de proteínas plasmáticas, problemas renais, problemas hepáticos, idade e obesidade. As interações do tipo medicamento-medicamento para os fármacos antiinflamatórios/antibióticos e ansiolíticos/anestésicos locais serão abordadas no segundo e no terceiro artigo, respectivamente.

**Descriptors:** Dentística; Interações de medicamentos.

---

### ABSTRACT

The aim of this review is to identify possible drug interactions which are important in pharmacological therapy employed in general dental practice. Drug interactions resulting from individual factors such as pathological conditions, age, obesity, etc., and from the association of two or more drugs will be reviewed and discussed in a series of three papers. The first paper will evaluate the main factors related to individual characteristics, such as alterations in the levels of plasma proteins, kidney and liver diseases, age and obesity. The second and third papers will examine interactions of the drug-drug type for anti-inflammatory/antibiotic drugs and local anesthetics, respectively.

**Descriptors:** Dentistry; Drug interactions.

---

1. Doutorando em Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica da FOP/UNICAMP\*.
2. Doutoranda em Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica da FOP/UNICAMP\*.
3. Doutoranda em Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica da FOP/UNICAMP\*.
4. Doutoranda em Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica da FOP/UNICAMP\*.
5. Professor Titular da Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica da FOP/UNICAMP\*.
6. Professora Titular da Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica da FOP/UNICAMP\*.
7. Professor Titular da Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica da FOP/UNICAMP\*.
8. Professor Titular da Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica da FOP/UNICAMP\*.

\* Departamento de Ciências Fisiológicas da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas – São Paulo, Brasil

## INTRODUÇÃO

Interações medicamentosas são definidas como alterações nos efeitos farmacológicos esperados em decorrência, principalmente, de modificações em sua farmacocinética e/ou farmacodinâmica. A ingestão concomitante de outro medicamento, o consumo de alimentos ou fatores intrínsecos relacionados ao paciente (idade, obesidade, patologias, etc) representam possíveis causas dessas interações. Embora em alguns casos, os resultados dessas combinações sejam benéficos, mais frequentemente as interações medicamentosas são indesejáveis e prejudiciais ao indivíduo (HANSTEN, 1989).

Sendo assim, o cirurgião-dentista (CD), como prescritor, é o responsável pelas possíveis interações que possam ocorrer em consequência do emprego de um fármaco na prática odontológica. A maneira mais eficaz de prevenir este tipo de interação é analisar com mais cuidado os hábitos do paciente em seu dia-a-dia. Isto porque, como dito anteriormente, as interações medicamentosas não são provocadas, apenas, pela relação medicamento-medicamento. Outros fatores relacionados ao paciente podem resultar em efeitos inesperados, quando associados ao uso de um medicamento (MOORE *et al.*, 1999; MEECHAN, 2002).

Portanto, o conhecimento das possíveis interações medicamentosas e suas complicações como também a capacidade de propor estratégias terapêuticas alternativas, constitui-se em um conhecimento indispensável na prática odontológica (MOORE *et al.*, 1999).

Nesse contexto, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre o risco de interações com os principais grupos farmacológicos empregados pelo CD. Devido ao volume de informações obtido e às questões didáticas, esse tema será abordado em uma série de três artigos, sendo que o primeiro avaliará os fatores relacionados ao paciente, tais como patologias, idade e obesidade, que possuem a propriedade de modificar a resposta de um medicamento.

As possíveis interações do tipo medicamento-medicamento para os fármacos antiinflamatórios/antibióticos e ansiolíticos/anestésicos locais serão abordados no segundo e no terceiro artigo respectivamente.

É evidente que essa revisão não possui a finalidade de esgotar o assunto, pois ainda existe muito a ser aprendido em relação a interações medicamentosas. Quanto mais informações se tiverem sobre as interações, tanto melhor será a prestação do serviço médico/odontológico. Muitas interações que ocorrem diariamente na clínica passam despercebidas, e os efeitos adversos são frequentemente atribuídos a respostas idiossincrásicas ou à doença em questão.

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1- Pacientes portadores de alterações nos níveis de proteínas plasmáticas

Após a administração e passagem para a corrente sanguínea, a maioria das drogas tende a se ligar às proteínas plasmáticas e/ou aos componentes do sangue. A albumina e a glicoproteína  $\alpha_1$ -ácida representam as principais proteínas relacionadas com este processo de interação para fármacos com caráter ácido e básico, respectivamente.

Terapeuticamente, somente a fração livre do fármaco (não-ligada) é capaz de se distribuir para os diferentes tecidos e órgãos, incluindo o local de ação desejado, exercendo, assim, o seu efeito farmacológico (YANG *et al.*, 2006).

A porcentagem de ligação protéica de diferentes fármacos empregados na prática médica e odontológica está representada na Tabela 1.

<b>Baixa Ligação (&lt;30%)</b>	Paracetamol Dipirona Amoxicilina Ampicilina
<b>Média Ligação (30-75%)</b>	Penicilina G (60%) Ciprofloxacina (20-40%) Minociclina (75%) Tetraciclina (20-65%) Alprazolam (70-80%)

<b>Alta Ligação (&gt;75%)</b>	Diclofenaco (99%) Ibuprofeno (90-99%) Naproxeno (99%) Clindamicina (90%) Doxiciclina (80-95%) Diazepam (98-99%) Lorazepam (85%)
-------------------------------	---

(PARFITT, 1999)

**Tabela 1 - Grau de ligação a proteínas plasmáticas de medicamentos empregados na prática clínica.**

Neste contexto, a redução ou o aumento da concentração de proteínas plasmáticas pode promover efeitos farmacológicos inesperados. A diminuição da fração livre do fármaco poderá resultar em níveis sub-terapêuticos, enquanto que o aumento induzirá a níveis tóxicos. Essas alterações tornam-se clinicamente importantes, principalmente para os fármacos com alta taxa de ligação (>75%), devido ao fato de que pequenas alterações na fração ligada resultarão em grandes modificações na fração livre (GILMAN *et al.*, 2003).

De acordo com Grandison e Boudinot (2000), diferentes são os fatores que podem alterar significativamente a relação dessa ligação proteína-fármaco. Dentre eles, destacam-se:

- Fatores fisiológicos (sexo): o sexo feminino apresenta uma menor concentração de glicoproteína  $\alpha_1$ -ácida quando, comparado ao sexo masculino (SCHWATZ, 2003);
- Gravidez: diminuição das proteínas plasmáticas, além da competição por locais de ligação das glicoproteínas  $\alpha_1$ -ácida, devido ao aumento dos níveis hormonais;
- Neonatos: a albumina fetal apresenta menor capacidade de ligação a drogas; presença de substâncias que competem pela ligação, como a bilirrubina;
- Estados patológicos: doenças renais, hepáticas, distúrbios da tireóide, infarto agudo do miocárdio, artrite, câncer, queimaduras e doença de Crohn e
- Interações com outros fármacos: competição pelos sítios de ligação.

## 2- Pacientes portadores de problemas renais

Os processos farmacocinéticos de metabolização

e excreção são responsáveis pela eliminação dos fármacos e de seus metabólitos do organismo, determinando, assim, seus efeitos finais (NEIDLE *et al.*, 2000). Embora a excreção possa ocorrer em diferentes órgãos e tecidos, os rins são os principais representantes desse processo (TETT *et al.*, 2003).

Das principais funções desempenhadas pelo sistema renal, Hoffman *et al.* (2004) destacam:

- excreção de produtos nitrogenados do metabolismo;
- controle do volume do fluido extracelular;
- controle da concentração de vários íons no organismo e
- controle do pH dos fluidos corporais.

Sendo assim, disfunções renais induzidas por processos patológicos tendem a alterar a fisiologia normal humana, resultando em modificações no processo de eliminação dos fármacos do organismo (NOLIN *et al.*, 2003).

Pacientes portadores de doenças renais crônicas (DRC) apresentam alto risco para o desenvolver de reações adversas, devido ao aumento da concentração plasmática dos fármacos. São vários os parâmetros farmacocinéticos afetados na DRC, incluindo: tempo de meia vida ( $t_{1/2}$ ); volume de distribuição (VD) e clearance (CL). Em acréscimo, Bonate *et al.* (1998) relatam que essas modificações são decorrentes de alterações afetando a:

- secreção tubular através de mecanismos competitivos e não competitivos;
- taxa de reabsorção passiva (pH e fluxo urinário) e
- taxa de reabsorção ativa tubular.

Na atualidade, a mensuração da concentração de creatinina plasmática e urinária (eliminada) tem sido empregada para a análise da função renal. Porém, outros fatores devem ser levados em consideração, quando se verifica a atividade renal para ajustes posológicos, incluindo testes que avaliam as taxas de filtração glomerular, secreção e reabsorção tubular (TETT *et al.*, 2003).

Além de processos patológicos, muitos fármacos compartilham do mesmo sistema de elimi-

nação (proteínas carreadoras, etc), podendo ocorrer competição entre eles, resultando em interações farmacológicas. Um exemplo é a probenicida, que foi desenvolvida com o propósito de prolongar a ação da penicilina, ao retardar sua excreção renal (RANG *et al.*, 2004).

### 3- Pacientes portadores de problemas hepáticos

O metabolismo é uma importante via para o término dos efeitos farmacológicos de drogas, sendo frequentemente um pré-requisito para a excreção de substâncias químicas lipossolúveis (NEIDLE *et al.*, 2000).

A maioria das drogas é metabolizada antes de sua excreção. O metabolismo hepático é dividido em duas fases. Na fase I, enzimas transformam moléculas lipídicas em moléculas mais polares por meio de reações de oxidação, redução e hidrólise. Parte das reações dessa fase é catalisada pelas enzimas do sistema oxidativo microsomal (citocromo P450). O metabolismo de fase II envolve o processo de conjugação com outras moléculas, como, por exemplo, o ácido glicurônico, o ácido acético e o ácido sulfúrico, em que um grupamento químico grande é ligado à molécula. Isto geralmente aumenta a sua solubilidade em água, facilitando, assim, o processo de excreção (PAUNOVICH *et al.*, 1997).

Embora todos os tecidos tenham alguma capacidade de metabolizar drogas, o fígado é o principal órgão de metabolismo (BURATTI E LAVINE, 2002). Portanto, processos patológicos, envolvendo este órgão, podem influenciar a cinética de eliminação das drogas e de seus metabólitos do organismo. A disposição dos fármacos pode ser alterada por diferentes mecanismos fisiopatológicos, incluindo a redução do clearance hepatobiliar e modificações no volume de distribuição induzida pela deficiência da síntese de albumina ou ascites relacionadas à hipertensão (WESTPHAL E BROGARD, 1993).

Doenças hepáticas podem modificar a cinética das drogas biotransformadas no fígado pela redução das proteínas plasmáticas e alteração da ligação à

droga e/ou diminuição do fluxo sanguíneo hepático, retardando, assim, o metabolismo dos fármacos (RODIGHERO, 1999; NEIDLE *et al.*, 2000).

### 4- Paciente idoso

O conhecimento das mudanças fisiológicas no idoso e as possíveis conseqüências nos processos farmacocinéticos (absorção, distribuição, metabolização e excreção) e/ou farmacodinâmicos (mecanismo de ação), são indispensáveis no momento da prescrição (PYLE E TOLBERT, 1994). As principais alterações nesse grupo "especial" de paciente encontram-se descritas a seguir:

#### 4.1- Alterações farmacocinéticas

Alterações no pH, devido à menor produção do ácido gástrico, afetam parte da população geriátrica, sendo que a maior parte dela mantém a produção gástrica durante toda a vida (FELDMAN, 1997; HURWITZ *et al.*, 1997). Em relação à motilidade gastrointestinal, podem ocorrer alterações, como redução no esvaziamento gástrico e redução no peristaltismo (WILEY, 2002).

Apesar de essas mudanças fisiológicas no trato gastrointestinal serem evidentes, sua influência na biodisponibilidade dos fármacos ainda não foi totalmente esclarecida. Acredita-se que essas alterações possam interferir em maior grau na biodisponibilidade de fármacos que possuam uma menor solubilidade e permeabilidade (MCLEAN E LE COUTEUR, 2004)

A massa muscular esquelética é reduzida com conseqüente diminuição do volume de distribuição de fármacos hidrofílicos, como a aspirina e muitos antimicrobianos (TURNHEIM, 1998, 2003). Sendo assim, doses semelhantes às empregadas em indivíduos jovens poderão resultar em maiores concentrações plasmáticas, aumentando a probabilidade da ocorrência de reações adversas (PAUNOVICH *et al.*, 1997).

Em acréscimo, a massa adiposa aumenta em 18 a 36% nos homens e em 33 a 45% nas mulheres (VESTAL, 1997). Isso acarreta um aumento no volu-

me de distribuição de fármacos lipossolúveis, como os anestésicos gerais e benzodiazepínicos, que acabam por serem armazenados por mais tempo nesse tecido, resultando num tempo de meia-vida mais longo e conseqüentemente prolongando seus efeitos (PAUNOVICH *et al.*, 1997).

Com relação ao processo de metabolização, os pacientes idosos podem apresentar redução da massa hepática com diminuição na quantidade de hepatócitos funcionais e redução do fluxo sanguíneo hepático (MONTAMAT *et al.*, 1989; PAUNOVICH *et al.*, 1997). As mudanças mais freqüentes em relação ao metabolismo envolvem o sistema microsomal hepático (fase I), com pouca ou nenhuma alteração no metabolismo de conjugação (fase II) (STEINER, 1996; SOTANIEMI *et al.*, 1997).

De acordo com Greenblatt *et al.* (1991), os benzodiazepínicos, que sofrem biotransformação por processo de oxidação (fase I), como, por exemplo, o alprazolam, diazepam, bromazepam, etc., apresentam redução da metabolização. Já nos benzodiazepínicos, que são metabolizados por glicuronidação ou nitroredução (fase II), como o lorazepam, nenhuma alteração farmacocinética relacionada ao fator idade foi observada.

Finalmente, pacientes idosos podem apresentar uma redução na função renal em decorrência de alterações na filtração glomerular, fluxo sanguíneo renal e secreção tubular. A taxa de filtração glomerular é considerada a mudança farmacocinética mais importante nos idosos, reduzindo em 25 a 40% (TURNHEIM, 1998; MÜHLBERG E PLATT, 1999). Além disso, o fluxo sanguíneo renal é decrescido em quase 1% ao ano, com redução da secreção e da capacidade de reabsorção tubular (MÜHLBERG E PLATT, 1999; TURNHEIM, 2003).

O uso concomitante de medicamentos, como diuréticos, antiinflamatórios não esteroidais, a presença de patologias, como a nefrosclerose provocada pela hipertensão arterial e a insuficiência cardíaca congestiva podem contribuir juntamente com o fator

idade para a deterioração da função renal (MURRAY *et al.*, 1995; HÄMMERLEIN, 1998).

#### 4.2- Alterações farmacodinâmicas

Apesar do amplo conhecimento com relação à resposta farmacocinética nos idosos, poucas respostas foram encontradas quanto às mudanças farmacodinâmicas nesses pacientes. A resposta farmacodinâmica está relacionada ao número de receptores específicos na resposta intracelular à ocupação do receptor pelo fármaco (transdução de sinais) e nos processos que regulam a homeostase, preservando o equilíbrio funcional do organismo (TURNHEIM, 2003).

Estudos têm mostrado que as alterações nos receptores farmacológicos se constituem em uma das principais causas da mudança da resposta nos idosos. No caso dos benzodiazepínicos, além das alterações farmacocinéticas já citadas, pode haver um aumento da sensibilidade a estes fármacos e potencialização de seus efeitos farmacológicos. A concentração plasmática de diazepam necessária para a sedação consciente é normalmente reduzida 2 a 3 vezes entre as idades de 20 a 80 anos (COOK *et al.*, 1984). O mesmo ocorre com o midazolam, quando doses menores também são necessárias para a sedação de pacientes com idade mais avançada (VUYK, 2003).

Alguns estudos têm determinado que o propofol tem seus parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos alterados com a idade (SCHNEIDER *et al.*, 1998, 1999). Isso faz com que pacientes idosos sejam mais sensíveis aos efeitos hipnóticos desse fármaco. Peacock *et al.* (1992), num estudo feito com pacientes com idade entre 18 – 50 ou com mais de 60 anos, demonstraram que a dose efetiva do propofol para proporcionar a indução da anestesia em idosos deve ser 44% menor do que a administrada para pacientes jovens. Além da redução da dose, é necessário que a indução anestésica seja feita de forma mais lenta nos idosos (VUYK, 2003).

Agentes anestésicos inalatórios também pare-

cem ter sua farmacodinâmica modificada com o avanço da idade (LERMAN *et al.*, 1984; EGER, 2001). A concentração alveolar mínima (CAM - concentração do gás anestésico nos alvéolos pulmonares, medido como porcentagem em pressão de 1 atmosfera que previne a reação a um estímulo cirúrgico, como a incisão na pele, em 50% dos pacientes) parece estar reduzida nos idosos. Com o desflurano, por exemplo, a CAM em pacientes com 65 anos foi igual a 5%, enquanto que, em crianças com 1 ano de idade e em adultos, a CAM foi de 10% e 6%, respectivamente (VUYK, 2003).

Em acréscimo, a frequência de efeitos adversos com o uso de antiinflamatórios não esteroidais (AINES) no trato gastrointestinal e nos rins aumenta com a idade, sendo que 3 a 4% dos pacientes em tratamento com AINES apresentaram sangramento em comparação com 1% dos indivíduos jovens (AGS Panel on Chronic Pain in Older Persons, 1998; WOLFE *et al.*, 1999).

## 5- Paciente Obeso

A obesidade é uma condição em que o excesso de massa adiposa pode levar ao aumento do risco para determinadas doenças (LYZNICKI *et al.*, 2001). Uma forma de avaliar a obesidade é utilizar o índice de massa corporal (IMC), em que a massa corporal é dividida pelo quadrado da altura (LYZNICKI *et al.*, 2001). Um paciente é considerado obeso ou obeso mórbido, quando os valores do IMC são maiores do que 30 e 35, respectivamente (TODD, 2005).

Em pacientes obesos, mudanças fisiopatológicas podem alterar a cinética de alguns fármacos, como a distribuição, metabolização e eliminação (CHEYMOL, 1993), sendo que a absorção parece não sofrer modificações.

O acúmulo de depósitos de gordura e a alteração das funções enzimáticas hepáticas já foram observados em pacientes obesos (BLOUIN E WARREN, 1999). A oxidação pelas enzimas do citocromo P450 como pela CYP2E1 e CYP3A4 pode estar aumentada e reduzida, respectivamente (BLOUIN E WARREN, 1999; KOTLYAR E CARSON, 1999). Além disso, processos;

como a glicuronidação e conjugação com sulfatos, também podem estar induzidos nesses pacientes (BLOUIN E WARREN, 1999; KOTLYAR E CARSON, 1999). Para alguns benzodiazepínicos, o *clearance* pode estar aumentado, como acontece com o diazepam (metabolização por oxidação) e o lorazepam (conjugação por glicuronidação) (ABERNETHY E GREENBLATT, 1986).

A excreção também pode estar alterada nos obesos (BLOUIN E WARREN, 1999). Dessa forma, fármacos, como os antimicrobianos, podem ter mudanças na sua eliminação, já que grande parte desses medicamentos é excretada pela via renal (BEARDEN E RODVOLD, 2000). A vancomicina e os aminoglicosídeos são exemplos de fármacos que têm seu *clearance* aumentado em obesos (BAUER *et al.*, 1983; 1998). Devido a essas alterações farmacocinéticas, o ajuste posológico pode ser necessário nesse grupo de indivíduos (BEARDEN E RODVOLD, 2000).

O volume de distribuição é moderadamente aumentado para alguns fármacos, como os aminoglicosídeos (BAUER *et al.*, 1983) e a cafeína (ABERNETHY *et al.*, 1985; CARACO *et al.*, 1995) ou reduzido para bloqueadores neuromusculares (VARIN *et al.*, 1990; SCHWARTZ *et al.*, 1991) e bloqueadores H<sub>2</sub> (BAUER *et al.*, 1985; DAVIS *et al.*, 1990). Fármacos que são altamente lipossolúveis, como os benzodiazepínicos e anestésicos gerais, são amplamente distribuídos e redistribuídos para o tecido adiposo, com prolongamento do tempo de eliminação (CHEYMOI, 1993; CHACON *et al.*, 2004).

Dentre os anestésicos gerais inalatórios, o halotano, isoflurano e sevoflurano formam depósitos nos tecidos adiposos, enquanto que o desflurano, por sua menor lipossolubilidade, possivelmente é menos armazenado nesses tecidos (CHACON *et al.*, 2004). Para a Organização Mundial de Saúde, o agente anestésico geral ideal deve ser facilmente titulado, ser pouco distribuído para os tecidos adiposos e ter curta duração de ação. Dentre os anestésicos gerais, o

desflurano é o fármaco que melhor atende às características descritas anteriormente, e, por esse motivo, têm sido apontado como agente anestésico de escolha para pacientes com obesidade (JUVIN *et al.*, 2000; OGUNNAIKE *et al.*, 2002). A associação de anestésicos gerais com o óxido nitroso também é indicada devido à sua insolubilidade lipídica (CHACON *et al.*, 2004). O cálculo da dose inicial para o procedimento de anestesia em obesos pode ser feito em relação à massa corporal ideal, ao invés de ser em relação à massa corporal atual do paciente, já que o paciente obeso tem uma grande porcentagem de massa lipídica (CHACON *et al.*, 2004; TODD *et al.*, 2005).

Em procedimentos odontológicos em pacientes obesos que necessitem, apenas, de sedação consciente, é indicado um benzodiazepínico de curta duração de ação. O diazepam tem essa desvantagem em relação ao midazolam, que, além de ter uma meia-vida prolongada, é redistribuído em grande quantidade para o tecido adiposo (CHACON *et al.*, 2004).

## DISCUSSÃO

As interações medicamentosas representam um conhecimento fundamental para a boa prática do cirurgião-dentista. Porém, apesar de sua importância clínica, elas são muitas vezes negligenciadas no planejamento do tratamento odontológico. Dentre os fatores que promovem alterações dos efeitos farmacológicos de um medicamento, estão aqueles relacionados ao indivíduo.

Como já foi visto, alguns pacientes podem apresentar alterações nos níveis de proteínas plasmáticas, o que pode interferir na distribuição de fármacos com diferentes graus de ligação protéica. Grossman *et al.* (1982) observaram que níveis plasmáticos do diazepam tendem a se elevar em pacientes diabéticos e portadores de doença renal e/ou hepática. Andrade (2006) descreve que a taxa de ligação protéica de muitos antimicrobianos pode aumentar na presença de inflamação, infecção, diabetes e neoplasias e diminuir no caso de doença hepática, queimaduras e desnutrição.

Portanto, apesar da relevância clínica desse tipo de interação ainda ser questionada, ajustes posológicos podem ser necessários na prescrição de medicamentos a pacientes com alterações nos níveis séricos de proteínas.

Pacientes portadores de nefropatias e hepatopatias também representam um grupo de risco para as interações medicamentosas, por apresentarem alterações significantes nos processos de excreção e metabolização. Mais uma vez, a mudança na posologia de alguns fármacos pode ser necessária por meio da simples redução da dose, distanciamento entre as administrações ou combinação de ambos (GABARDI E ABRAMSON, 2005).

Em virtude da média de idade da população brasileira ter aumentado nos últimos anos, cada vez mais os idosos serão pacientes de rotina do CD. Embora os aspectos técnicos do tratamento odontológico para esse grupo de pacientes sejam semelhantes àqueles utilizados nos mais jovens, alguns cuidados adicionais deverão ser tomados, devido às modificações orgânicas relacionadas à idade (ANDRADE, 2006). Normalmente, esses pacientes apresentam alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas que podem alterar a resposta a diferentes fármacos, dentre eles, os benzodiazepínicos e anestésicos gerais.

Conforme relatado anteriormente, os benzodiazepínicos, que são metabolizados por processos de fase II, seriam mais apropriados para o emprego em pacientes idosos do que os benzodiazepínicos, que são metabolizados por processos de fase I, já que essa última via de metabolização pode estar alterada nesses pacientes (GREENBLATT *et al.*, 1991; HÄMMERLEIN *et al.*, 1998). Além disso, a distribuição destes fármacos pode durar mais tempo e levar ao aumento da meia-vida de eliminação destes. Dessa forma, Matear e Clarke (1999) sugerem o emprego do lorazepam e do triazolam no controle da ansiedade em pacientes idosos, por apresentarem um menor tempo de meia-vida e mínima incidência de efeito paradoxal (excitação ao invés da sedação esperada).

Da mesma forma que ocorre nos pacientes idosos, a obesidade pode induzir mudanças fisiopatológicas, alterando a cinética de alguns fármacos. Portanto, deve-se ter um cuidado especial com fármacos que apresentam maior lipossolubilidade, como os benzodiazepínicos e anestésicos gerais, devido à distribuição aumentada que eles podem apresentar nesses pacientes. Outra questão de relevância na prescrição de medicamentos aos obesos é o cálculo da dose em função da massa corporal. Nesses casos, deve-se sempre obedecer a essa relação massa corporal/dose, porém sem ultrapassar a dose máxima recomendada, a fim de se evitarem possíveis efeitos tóxicos nesses pacientes.

Portanto, para o reconhecimento dos fatores inerentes ao paciente que podem alterar o efeito dos fármacos, o CD deve realizar uma anamnese adequada, para avaliar qual o melhor medicamento a ser prescrito e se existe a necessidade de um ajuste posológico. Em alguns casos, a troca de informações com o médico pode colaborar para a otimização da terapêutica medicamentosa.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento dos principais fatores individuais que podem modificar a ação de um medicamento é de extrema importância para o CD. Pacientes idosos ou obesos ou, ainda, os portadores de doença renal ou hepática necessitam de cuidados adicionais na prescrição de determinados fármacos, em virtude de alterações fisiológicas ou patológicas que apresentam. Cabe ao profissional conhecer estas especificidades e identificá-las por meio da anamnese, para que a terapêutica medicamentosa seja isenta de riscos desnecessários.

### REFERÊNCIAS

Abernethy, D.R.; Greenblatt, D.J. Drug disposition in obese humans. An update. *Clin Pharmacokinet*, v. 11, n. 3, p. 199-213, 1986.

Abernethy, D.R.; Todd, E.L.; Schwartz, J. B. Caffeine disposition in obesity. *Br J Clin Pharmacol*, v. 20, n. 1, p. 61-6, 1985.

AGS Panel on Chronic Pain in Older Persons: American Geriatrics Society. The management of chronic pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*, v. 46, n. 5, p. 635-51, 1998.

Andrade, E.D.D. *Terapêutica Medicamentosa em Odontologia*. 2.ed. São Paulo: Artes Médicas Ltda, 2006. 216p.

Bauer, L.A.; Black, D.J.; Lill, J.S. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol*, v. 54, n. 8, p. 621-5, 1998.

Bauer, L.A. *et al.* Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol*, v.24, n.5, p.643-7, 1983.

Bauer, L.A. *et al.* Cimetidine clearance in the obese. *Clin Pharmacol Ther*, v. 37, n. 4, p. 425-30, 1985.

Bearden, D.T.; Rodvold, K.A. Dosage adjustments for antibacterials in obese patients: applying clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*, v. 38, n. 5, p. 415-26, 2000.

Blouin, R.A.; Warren, G.W. Pharmacokinetic considerations in obesity. *J Pharm Sci*, v. 88, n. 1, p. 1-7, 1999.

Bonate, P.L. *et al.* Drug interactions at the renal level. Implications for drug development. *Clin Pharmacokinet*, v. 34, n. 5, p. 375-404, 1998.

Buratti, S.; Lavine, J.E. Drugs and the liver: advances in metabolism, toxicity, and therapeutics. *Curr Opin Pediatr*, v. 14, n. 5, p. 601-7, 2002.

Caraco, Y. *et al.* Caffeine pharmacokinetics in obesity

- and following significant weight reduction. Int J Obes Relat Metab Disord, v.19, n.4, p.234-9, 1995.
- Chacon, G.E.; Viehweg, T.L.; Ganzberg, S.I. Management of the obese patient undergoing office-based oral and maxillofacial surgery procedures. J Oral Maxillofac Surg, v. 62, n. 1, p. 88-93, 2004.
- Cheymol, G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. Clin Pharmacokinet, v.25, n.2, p.103-14, 1993.
- Cook, P.J.; Flanagan, R.; James, I.M. Diazepam tolerance: effect of age, regular sedation, and alcohol. Br Med J, v. 289, n. 6441, 351-3, 1984.
- Davis, R.L., *et al.* Pharmacokinetics of ranitidine in morbidly obese women. DICP, v. 24, n. 11, p. 1040-3, 1990.
- Eger, E.I. Desflurane animal and human pharmacology: aspects of kinetics, safety, and MAC. Anesth. Analg, v. 75, p. 53-7, 1992. Suppl. n. 4
- Feldman, M. The mature stomach. Still pumping out acid? JAMA, v. 278, n. 8, p. 681-2, 1997.
- Gabardi, S.; Abramson, S. Drug dosing in chronic kidney disease. Med Clin North Am, v. 89, n. 3, p. 649-87, 2005.
- Gilman, A.G.; Hardman, J.G.; Limbird, L.E. Goodman & Gilman: as Bases Farmacológicas da Terapêutica. 10.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. 1671p.
- Grandison, M.K.; Boudinot, F.D. Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. Clin Pharmacokinet, v. 38, n. 3, p. 271-90, 2000.
- Greenblatt, D.J.; Harmatz, J.S.; Shader, R.I. Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly. Therapeutic considerations (Part I). Clin Pharmacokinet, v. 21, n. 3, p. 165-77, 1991.
- Grossman, S.H. *et al.* Diazepam and lidocaine plasma protein binding in renal disease. Clin Pharmacol Ther, v. 31, n. 3, p. 350-7, 1982.
- Hämmerlein, A.; Derendorf, H.; Lowenthal, D.T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications. Clin Pharmacokinet, v. 35, n. 1, p. 49-64, 1998.
- Hurwitz, A. *et al.* Gastric acidity in older adults. JAMA, v. 278, n. 8, p. 659.
- Hansten, P. Interações Medicamentosas. Rio de Janeiro: Revinter, 1989. 518p.
- Hoffman, B. *et al.* Farmacologia Integrada. São Paulo: Manole, 2004. 670p.
- Hurwitz, A. *et al.* Gastric acidity in older adults. JAMA, v. 278, n. 8, p. 659-62, 1997.
- Juvin, P. *et al.* Postoperative recovery after desflurane, propofol, or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: a prospective, randomized study. Anesth Analg, v. 91, n. 3, p. 714-9, 2000.
- Kotlyar, M.; Carson, S.W. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. Int J Clin Pharmacol Ther, v.37, n.1, p.8-19, 1999.
- Lerman, J. *et al.* Age and solubility of volatile anesthetics in blood. Anesthesiology, v. 61, n. 2, p. 139-43, 1984.
- Lyznicki J.M. *et al.* Council on Scientific Affairs, American Medical Association. Obesity: assessment and management in primary care. Am Fam Physician, v. 63, n. 11, p. 2185-96, 2001.

- Matear, D.W.; Clarke, D. Considerations for the use of oral sedation in the institutionalized geriatric patient during dental interventions: a review of the literature. Spec Care Dentist, v. 19, n. 2, p. 56-63, 1999.
- McLean, A.J.; Le-Couteur, D.G. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. Pharmacol Rev, v. 56, n. 2, p. 163-84, 2004.
- Meechan, J.G. Polypharmacy and dentistry: 2. Interactions with analgesics and antimicrobials. Dent Update, v. 29, n. 8, p. 382-8, 2002.
- Montamat, S.C.; Cusack, B.J.; Vestal, R.E. Management of drug therapy in the elderly. N Engl J Med, v. 321, n. 5, p. 303-9, 1989.
- Moore, P.A. *et al.* Adverse drug interactions in dental practice. Professional and educational implications. JADA, v. 130, n. 1, p. 47-54, 1999.
- Mühlberg, W.; Platt, D. Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications. Gerontology, v. 45, n. 5, p. 243-53, 1999.
- Murray, M.D. *et al.* Acute and chronic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. Am J Med Sci, v. 10, n. 5, p. 188-97, 1995.
- Neidle, E.A. ; Dowd, F.J.; Yagiela, J.A. Farmacologia e Terapêutica para Dentistas. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 717 p.
- Nolin, T. D. *et al.* Hepatic drug metabolism and transport in patients with kidney disease. Am J Kidney Dis, v. 42, n. 5, p. 906-25, 2003.
- Ogunnaike, B.O. *et al.* Anesthetic considerations for bariatric surgery. Anesth Analg, v. 95, n. 6, p. 1793-805, 2002.
- Parfitt, K. Martindale: The Complete Drug Reference. 32.ed. London: Pharmaceutical Press, 1999. 2315p.
- Paunovich, E.D.; Sadowsky, J.M.; Carter, P. The most frequently prescribed medications in the elderly and their impact on dental treatment. Dent Clin North Am, v. 41, n. 4, p. 699-726, 1997.
- Peacock, J.E. *et al.* Infusion of propofol to identify smallest effective doses for induction of anaesthesia in young and elderly patients. Br J Anaesth, v. 69, n. 4, p. 363-7, 1992.
- Pyle, M.A.; Tolbert, S.R. Pharmacologic considerations in geriatric dentistry. Dent Clin North Am, v. 38, n. 4, p. 755-67. 1994.
- Rang, H.P. *et al.* Farmacologia. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 920 p.
- Rodighiero, V. Effects of liver disease on pharmacokinetics. An update. Clin Pharmacokinet, v. 37, n. 5, p. 399-431, 1999.
- Schneider, T.W. *et al.* The influence of age on propofol pharmacodynamics. Anesthesiology, v. 90, n. 6, p. 1502-16, 1999.
- Schneider, T.W. *et al.* The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. Anesthesiology, v. 88, n. 5, p. 1170-82, 1998.
- Schwartz, A.E. *et al.* Pharmacokinetics of sufentanil in obese patients. Anesth Analg, v. 73, n. 6, p. 790-3, 1991.
- Schwartz, J.B. The influence of sex on pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet, v. 42, n. 2, p.

107-21, 2003.

Sotaniemi, E.A. *et al.* Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. Clin Pharmacol Ther, v. 61, n. 3, p. 331-9, 1997.

Steiner, J.F. Pharmacotherapy problems in the elderly. J Am Pharm Assoc, v. 36, n. 7, p. 431-7, 1996.

Tett, S.E. *et al.* Principles and clinical application of assessing alterations in renal elimination pathways. Clin Pharmacokinet, v. 42, n. 14, p. 1193-211, 2003.

Todd, D.W. Anesthetic considerations for the obese and morbidly obese oral and maxillofacial surgery patient. J Oral Maxillofac Surg, v. 63, n. 9, p. 1348-53, 2005.

Turnheim, K. Drug dosage in the elderly. Is it rational? Drugs aging, v. 13, n. 5, p. 357-79, 1998.

Turnheim, K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. Exp Gerontol, v. 38, n. 8, p. 843-53, 2003.

Varin, F. *et al.* Influence of extreme obesity on the body disposition and neuromuscular blocking effect of atracurium. Clin Pharmacol Ther, v. 48, n. 1, p. 18-25, 1990.

Vestal, R.E. Aging and pharmacology. Cancer, v. 80, n. 7, p. 1302-10, 1997.

Vuyk, J. Pharmacodynamics in the elderly. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, v. 17, n. 2, p. 207-18, 2003.

Westphal, J.F.; Brogard, J.M. Clinical pharmacokinetics of newer antibacterial agents in liver disease. Clin Pharmacokinet, v. 24, n. 1, p. 46-58, 1993.

Wiley, J.W. Aging and neural control of the GI tract: III. Senescent enteric nervous system: lessons from extraintestinal sites and nonmammalian species. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, v. 283, n. 5, p. 1020-6, 2002.

Wolfe, M.M.; Lichtenstein, D.R.; Singh, G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med, v. 340, n. 2, p. 1888-99, 1999.

Yang, X.X. *et al.* Monitoring drug-protein interaction. Clin Chim Acta, v. 365, n. 1-2, p. 9-29, 2006.

#### **ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA**

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