

**PARECER**  
**(Entrega do trabalho final de Monografia)**

Informo que o Trabalho de Monografia desenvolvido pelo(a)  
Estudante Leonardo Rodrigues Magnago  
com o título: Controlo farmacológico da dor aguda em Medicina Dentária: interações medicamentosas.  
está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e  
encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

13/05/2019

O(A) Orientador(a)

*Maria Helene Fernandes*



MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**CONTROLO FARMACOLÓGICO DA  
DOR AGUDA EM MEDICINA DENTÁRIA:  
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

LEONARDO RODRIGUES MAGNAGO

Dissertação de artigo de revisão bibliográfica apresentada à Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, de acordo com o regulamento da Unidade Curricular da “Monografia de investigação/Relatório de atividade clínica” do Mestrado Integrado em Medicina Dentária.

Porto 2019

**CONTROLO FARMACOLÓGICO DA  
DOR AGUDA EM MEDICINA DENTÁRIA:  
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

LEONARDO RODRIGUES MAGNAGO

Número de estudante: 201803318

Contacto Telefónico: 936 732 990

Contacto Eletrónico: [leomagnago@gmail.com](mailto:leomagnago@gmail.com)

**Orientadora:**

Nome: Maria Helena Raposo Fernandes

Grau Académico: Agregação

Título Profissional: Professor Catedrático

Contacto Eletrónico: [mhfernandes@fmd.up.pt](mailto:mhfernandes@fmd.up.pt)

## **Índice**

<b>Resumo</b>	<b>1</b>
<b>Summary</b>	<b>2</b>
<b>Introdução</b>	<b>3</b>
<b>Materiais e Métodos</b>	<b>4</b>
<b>Anti-inflamatórios não esteróides</b>	<b>4</b>
<b>Mecanismo de ação</b>	<b>5</b>
<b>Efeitos indesejáveis</b>	<b>7</b>
<b>Interações farmacológicas</b>	<b>14</b>
<b>Paracetamol</b>	<b>21</b>
<b>Associações de analgésicos</b>	<b>22</b>
<b>Conclusão</b>	<b>23</b>
<b>Referências bibliográficas</b>	<b>24</b>

## **Resumo**

A dor é uma das principais causas de os pacientes procurarem tratamento médico-dentário. Pode estar associada a muitas doenças, ou condições clínicas, e também pode ocorrer após a intervenção do profissional. Em grande parte das situações, a dor aguda é desencadeada através de uma lesão ou agressão tecidual, seguida da síntese e libertação de substâncias nóxicas no local e, assim, a maioria das situações de dor que requerem analgésicos está associada a um processo inflamatório. Os fármacos para o controlo da dor incluem fundamentalmente os anti-inflamatórios não esteroidais, paracetamol e analgésicos opiáceos. As interações medicamentosas com analgésicos são frequentemente descritas, mas nem sempre tem relevância clínica em medicina dentária. A consciência do significado dessas interações permite ao médico dentista prescrever analgésicos de forma otimizada e minimizar o potencial de reações adversas.

Este trabalho teve como objectivo efetuar uma revisão bibliográfica sobre estudos de interações medicamentosas envolvendo fármacos anti-inflamatórias não-esteróides, paracetamol e opiáceos usados no controlo da dor aguda em medicina dentária.

Visa contribuir para uma maior segurança e eficácia na utilização de abordagens farmacológicas no controlo da dor aguda em medicina dentária.

**Palavras-chave:** dor aguda, controlo da dor, analgésicos, anti-inflamatórios não esteróides, interações medicamentosas, medicina dentária.

## **Summary**

Pain is one of the main causes of patients seeking medical-dental treatment. It may be associated with many diseases, or clinical conditions, and may also occur after the intervention of the professional. In most situations, acute pain is triggered by tissue injury or aggression, which is followed by the synthesis and release of local noxious substances and, therefore, most pain situations that require analgesics are associated to an inflammatory process. Pain control drugs include mainly non-steroidal anti-inflammatories, paracetamol and opioid analgesics. Drug interactions with analgesics are often described, but it does not always have clinical relevance in dental medicine. Awareness of the meaning of these interactions allows the dentist to optimize the prescription of analgesics and minimize the potential for adverse reactions.

This study aimed to perform a bibliographic review on drug interactions involving non-steroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol and opioids used in the control of acute pain in dental medicine. It aims to contribute to a greater safety and efficacy in the use of pharmacological approaches to control acute pain in dental medicine.

**Keywords:** acute pain, pain control, analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, drug interactions, dental medicine.

## INTRODUÇÃO

A dor é uma das principais causas de os pacientes procurarem tratamento médico-dentário. Pode ser devido a muitas doenças, ou condições clínicas, e também pode ocorrer após a intervenção do profissional. Os médicos-dentistas devem ser capazes de diagnosticar a origem, tratar e controlar a dor através de fármacos. Os fármacos só devem ser usados como coadjuvantes no tratamento odontológico. A maioria das situações de dor que requerem analgésicos é devida a um processo inflamatório. “A dor é definida como sendo uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a uma lesão tecidual ou potencial ou descrita em termos de tal dano”. A dor aguda é desencadeada através de uma lesão ou agressão, seguida da síntese e liberação de substâncias nóxicas no local. As moléculas estimulam os nociceptores de fibras mielinizadas finas ou amielínicas. A situação pode evoluir para a remissão da dor, porém, em decorrência da ativação de várias vias neuronais de modo prolongado, o caráter da dor pode se modificar de aguda para dor crônica. Os fármacos para o controle da dor incluem analgésicos não opiáceos (por exemplo, anti-inflamatórios não esteroidais, paracetamol, etc.) ou opiáceos [1 - 3]. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) proporcionam um alívio eficaz da dor devido à sua ação anti-inflamatória e analgésica [1 - 3]. O paracetamol tem efeito analgésico, mas tem pouca ação anti-inflamatória [1 - 3]. Os opiáceos são analgésicos com eficácia elevada, mas têm efeitos adversos significativos e, portanto, devem ser reservados apenas para dor de intensidade elevada [1 - 3]. O opiáceo mais comumente usado é a codeína, geralmente em combinação com o paracetamol [1 - 3]. Os corticosteróides também podem ser usados para controlar a inflamação, mas o seu uso em medicina dentária é limitado a algumas situações muito específicas [1 - 3]. As interações medicamentosas com analgésicos são frequentemente descritas, mas apenas um pequeno número tem relevância clínica em medicina dentária [4]. A consciência do significado dessas interações permite ao médico dentista prescrever analgésicos de forma otimizada e minimizar o potencial de reações adversas.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados online “Pubmed”, tendo sido selecionados e analisados artigos de interesse científico relevante, utilizando as seguintes palavras-chave: AINEs, drug interactions, dentistry, pregnancy, elderly. Adicionalmente, alguns livros científicos e trabalhos académicos de conteúdo considerado complementar foram também consultados.

### **ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES (AINEs)**

Os procedimentos médico-dentários (por exemplo agressão tecidular resultante de uma intervenção clínica) são causadores de dor pós-operatória.

O trauma desencadeia a liberação de mediadores químicos da dor nos locais cirúrgicos. Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) são muito utilizados e possuem efeitos antipiréticos, analgésicos e anti-inflamatórios, devido ao principal mecanismo de acção, que é a diminuição da síntese das prostaglandinas (PGs) [1 – 3].

Contudo, a dor causada por certos procedimentos médico-dentários pode ser prevista e antecipada. O médico dentista deve planear e otimizar o tratamento da dor aguda para a qualidade do atendimento e conforto do paciente durante o procedimento clínico e o pós-operatório.

Além disso, existem grupos de pacientes que são utilizadores crónicos de fármacos, ou que já fazem terapêutica com AINEs para o controlo da dor crónica, que apresentam risco de interações farmacológicas [4].

Conseguir administrar os fármacos de forma eficaz no controlo da dor aguda em Medicina Dentária, com a finalidade de alcançar a analgesia de forma segura, é muito desafiador, pois a inibição da síntese das prostaglandinas é responsável por muitos efeitos indesejáveis.

## MECANISMO DE AÇÃO

A maioria dos AINES tem um carácter ácido. São bem absorvidos no tracto gastrintestinal. Têm metabolização hepática e são excretados predominantemente por via renal. Os AINES têm um tempo de semivida plasmática muito variável e classificam-se em fármacos de curta duração (inferior a 6h) e de longa duração (superior a 10h) [1].

Constituem um grupo de fármacos heterogéneos: derivados do ácido salicílico (aspirina, diflunisal), indóis (indometacina), derivados do ácido fenâmico (ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico), ácido acético derivados do ácido (diclofenaco, cetorolaco), derivados do ácido propiónico (ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno), derivados do ácido enólico (piroxicam, meloxicam) ou compostos diacrílicos heterocíclicos (celecoxib, etoricoxib).

O ácido araquidónico pode ser metabolizado pelas cicloxigénases (COX) e lipoxigénases (LOX). Os produtos dessa reacção são as prostaglandinas e os leucotrienos, respetivamente [1]. A COX-1 é uma enzima constitutiva expressa na maioria dos tecidos. A COX-2 é uma forma amplamente indutível, mas também é constitutiva em alguns tecidos, por exemplo o rim e sistema nervoso central.

A COX-1 é responsável pela síntese de PGs envolvidas em funções de protecção da mucosa gástrica, agregação plaquetária e regulação do fluxo sanguíneo renal. A inibição dessa enzima é considerada responsável por efeitos adversos a nível da mucosa gástrica, coagulação sanguínea e função renal dos AINES não seletivos [1, 5, 6].

A expressão de COX-2 é induzida por citocinas pró-inflamatórias que se formam quando há agressão tecidual, e é responsável pela síntese de prostaglandinas mediadoras da dor e inflamação no local da lesão, como na pulpíte, periodontite ou dor pós-cirúrgica. Dessa forma, os efeitos terapêuticos dos AINES são, sobretudo, devido à inibição da COX-2, enquanto que os efeitos adversos são devidos à inibição da COX-1 [1, 5, 6].

Os AINES não seletivos ou tradicionais comumente usados bloqueiam a COX-1 e a COX-2, mas podem provocar efeitos gastrointestinais graves com o uso a longo prazo. Isso levou ao desenvolvimento de inibidores seletivos da COX-2 (coxibes), e melhorou a segurança a nível gástrico. No entanto, os inibidores seletivos da COX-2 diminuem a síntese de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), um agente ateroprotetor, mas não deprimem a síntese de TXA<sub>2</sub> (mediador pró-agregante e vasoconstritor) produzido por ação da COX-1, o que pode predispor os pacientes à formação de trombos e eventos trombóticos [15, 6].

### *Acção anti-inflamatória*

Os AINEs possuem acções que podem contribuir para o efeito anti-inflamatório, principalmente através da inibição das COXs e, por consequência, a redução da síntese das prostaglandinas (PGs).

A PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> e PGD<sub>2</sub> provocam vasodilatação e atuam em sinergia com a histamina, bradicinina e muitos outros mediadores. A acção combinada dessas substâncias causa o eritema, edema e aumento do fluxo sanguíneo local, os sinais característicos de um processo inflamatório agudo [1]. Os AINEs interferem em muitos outros eventos inflamatórios: migração leucocitária, diminuição da produção de radicais livres de oxigênio, estabilização da membrana dos mastócitos, estabilização da membrana dos lisossomas, e redução da atividade da fosfolipase A<sub>2</sub> (que converte os fosfolipídios em ácido araquidónico) e na síntese dos leucotrienos [1].

A maioria dos AINEs são substâncias ácidas, com baixos valores de pK<sub>a</sub>, capazes de acumulação nos tecidos inflamados, caracterizados por um pH ácido [1].

### *Acção analgésica*

Sempre que há uma agressão tecidual, as prostaglandinas (PGs) agem no sentido de aumentar a sensibilidade dos nociceptores a substâncias nóxicas, como a bradicinina (também libertadas localmente), e também aumentar a sensibilidade a outros estímulos álgicos, como os mecânicos e os térmicos.

O efeito dos AINEs, a nível periférico, parece não ser suficiente para explicar a acção analgésica destes fármacos, pois o efeito analgésico pode ser observado antes de se atingir um efeito anti-inflamatório aparente, e a analgesia pode ocorrer em situações álgicas, com insignificante componente inflamatório.

A eficácia dos AINEs na cefaleia pode estar relacionada com a diminuição da vasodilatação cerebral, devido à inibição da produção de PGs. Da mesma forma, o efeito analgésico do paracetamol pode se dar em função da inibição da síntese das PGs no SNC. Assim, pode-se atribuir um componente central no mecanismo central na acção analgésica dos AINEs [1].

### *Acção antipirética*

A temperatura corporal é controlada pelo centro termoregulador, localizado no hipotálamo.

As PGs (da série E) provocam um aumento da temperatura corporal. Elas são sintetizadas em resposta a determinadas citocinas (produzidas quando há agressão tecidual e nos processos inflamatórios e infecciosos), como a interleucina 1 .

Os AINEs inibem a síntese das PGs no hipotálamo e, por isso, reajustam a temperatura corporal para os valores normais. Logo, os AINEs não afetam a temperatura normal do organismo e também não atuam quando a temperatura corporal é por sobrecarga térmica ou dificuldade em perder calor [1].

### **EFEITOS INDESEJÁVEIS**

Os efeitos indesejáveis dos AINEs, observados sobretudo a nível gastrointestinal (GI), cardiovascular (CV) e renal, resultam da inibição das COXs [5, 6]. Dependem da afinidade relativa do fármaco para a COX-1 e COX-2, do tipo de inibição (reversível, irreversível) e de diferenças de sensibilidade das COX aos AINEs nos tecidos [5, 6].

O carácter ácido da maioria dos AINEs também pode contribuir para alguns dos efeitos indesejáveis destes fármacos. Ressalta-se, que os fármacos com um tempo de semivida longo tendem a acumular-se no organismo, com a possibilidade de atingir concentrações plasmáticas e tecidulares elevadas e um risco maior de efeitos adversos. Esses efeitos adversos são um importante problema de saúde nas internações hospitalares e sendo uma das principais causas de mortalidade [5 - 7].

Assim, os AINEs são fármacos úteis clinicamente [8]. Contudo, a prescrição desse grupo de fármacos também é uma das causas mais frequentes de iatrogenia [5 - 7].

O acesso aos AINEs de forma não controlada tem se tornado um fator preocupante ao médico dentista durante a prescrição de medicamentos para controlo da dor, porque muitas reações adversas são relacionados com a dose medicamentosa [5 - 7]. Os pacientes que utilizam medicamentos de uso contínuo geralmente usam AINEs em doses elevadas e por longos períodos, sendo aconselhável a monitorização das reações adversas durante o período do

controle da dor [5 - 7]. Apesar de os riscos de reações adversas serem menores com o uso ocasional de AINEs, os utilizadores desses produtos não monitorizados possuem o risco de reações não conhecidas [9].

Poucos estudos são disponíveis sobre reações adversas e interações medicamentosas com outros AINEs que não são normalmente prescritos por médicos dentistas (por exemplo, naproxeno, cetoprofeno, diclofenaco). É provável que as interações descritas para o ibuprofeno também se aplicam a esses outros AINEs, já que compartilham o mesmo mecanismo de acção e muitas das mesmas propriedades farmacológicas (com a exceção do seu grau de afinidade para COX-1 vs COX-2) [4, 5 - 7].

Considerando as doses baixas e uso a curto prazo de todos os AINEs, os riscos de interação medicamentosa são geralmente muito mais baixos que os correspondentes da prescrição completa destes agentes [8].

A probabilidade de sofrer efeitos adversos graves está correlacionada com a dose e a idade do paciente, sendo os idosos mais vulneráveis às reações adversas. Uma estratégia preventiva em idosos é a redução da dose. Nos pacientes em risco essas estratégias preventivas são adequadas, mas estudos adicionais são necessários para desenvolver marcadores genéticos ou bioquímicos da toxicidade dos AINEs [5 - 7].

### **Efeitos gastrintestinais**

Os efeitos adversos gastrointestinais dos AINEs afetam entre 10-60% dos pacientes [10]. Eles podem incluir uma matriz de sintomas e manifestações variando em gravidade de dispepsia simples, úlcera gástrica ou intestinal totalmente desenvolvida. As ulcerações podem complicar-se com sangramento agudo e perfuração, uma situação que pode ser fatal [10].

Os AINEs, na sua maioria, são ácidos fracos, e iniciam o dano da mucosa devido às moléculas do fármaco que permanecem em uma forma lipofílica não ionizada no ambiente ácido do estômago. Entram em células epiteliais de superfície onde se dissociam e aprisionam iões  $H^+$ . As moléculas de AINEs reduzem adicionalmente a hidrofobicidade do muco gástrico, permitindo que o ácido clorídrico e a pepsina ataquem o epitélio superficial. Além disso, a diminuição do TXA<sub>2</sub>, pode favorecer a lesão gástrica induzida por AINEs e aumentar a possibilidade de hemorragias gástricas [10].

Nas comparações de reações adversas entre os utilizadores de AINEs, os resultados de várias meta-análises suportam ainda um menor risco de reações gastrointestinais com o ibuprofeno, em comparação com outros AINEs. Descobriu-se que o aumento do risco de sangramento gastrointestinal do ibuprofeno é dose-dependente [10].

Medicações concomitantes também influenciam o risco de eventos entre os utilizadores de AINEs. O risco de eventos gastrointestinais superiores aumenta quando os AINEs, sem aspirina, são combinados com aspirina, mas este aumento no risco pode ser reduzido quando os AINEs são usados concomitantemente com fármacos que inibem a bomba de prótons [10].

Deve-se prescrever a dose mais baixa em o menor período de tempo. Em pacientes que fazem uso de anticoagulantes e corticosteróides deve-se evitar o uso de AINEs [4, 10]. Deve-se sempre associar protetores gástricos, como o misoprostol, aos AINEs. Se um ou mais fatores de risco gastrointestinais forem apresentados, devem ser utilizados coxibes ou AINEs seletivos associados a protetores gástricos e inibidores da bomba de prótons [10].

### **Interferência com a coagulação sanguínea**

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem afetar a agregação plaquetária e o tempo de sangramento pela inibição da síntese de PGs e TXA<sub>2</sub>. A aspirina (ácido acetilsalicílico) é o composto com maior efeito, pois inibe de forma irreversível a COX-1 das plaquetas, o que se traduz num aumento do tempo de sangramento [1, 2, 6, 7].

Para a aspirina, o prolongamento do tempo de hemorragia é cerca do dobro da linha de base em indivíduos saudáveis. Os outros fármacos da classe também podem aumentar tempo de sangramento, mas em menor grau.

O TXA<sub>2</sub>, potente agente agregante plaquetário, é sintetizado pelas plaquetas. Os AINEs inibem a síntese de TXA<sub>2</sub> e isso conduz a um aumento do risco de hemorragias diversas na pele e mucosas. Doentes com alterações da coagulação devem evitar tais fármacos.

A interferência da coagulação sanguínea depende da afinidade relativa dos AINEs para a COX-1 e a COX-2 e do tipo de inibição.

Os inibidores da COX-2 foram desenvolvidos com a finalidade de serem opções de prescrição de AINEs com risco baixo de interferência na coagulação sanguínea, mas parece haver um aumento dos riscos cardiovasculares [10].

## **Hipersensibilidade**

Os AINEs, frequentemente, provocam reações alérgicas, como urticária, rinite vasomotora, edema angioneurótico, asma, havendo mesmo a possibilidade de choque anafilático [11]. As reações alérgicas podem ser desencadeadas pelo modo de acção dos AINEs. A inibição das COXs pode aumentar a síntese de leucotrienos, que estão ligados a reacções de hipersensibilidade, por exemplo, o broncoespasmo [6, 11].

Os relatos de hipersensibilidade a AINEs são rotineiros, sendo o maior número associado com o uso de aspirina, de 0,5 a 1,9% da população geral, com maior prevalência em asmáticos ou pacientes com urticária crónica [6, 11]. Quando há hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico não se indica o uso dos restantes AINEs. Logo, esses fármacos devem ser evitados quando há histórico de hipersensibilidade, ou quando há patologia respiratória asmática [6, 11]. O nimesulida possui o mecanismo de acção que interfere na desgranulação de basófilos e mastócitos. Dessa forma, reduz a liberação de histamina e outros mediadores alérgicos. Logo, o uso do nimesulida parece indicado em pacientes alérgicos aos AINEs porque a sua via de acção não causa broncoconstrição em pacientes com intolerância aos demais AINEs, ou com asma brônquica [6, 11].

As reações de hipersensibilidade aos AINEs podem ser desde choque anafilático ou broncoespasmo grave com progressão imediata, ou como respostas de hipersensibilidade tardias, aparecendo após dias ou semanas. A resposta tardia ou reações sistémicas são muito raras e incluem a síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de necrólise epidérmica tóxica e reacção a fármacos com eosinofilia e sintomas [6, 11].

## **Asma**

O mecanismo patogénico da asma induzida por AINEs é representado pela inibição da COX-1 (pela aspirina e outros AINEs não seletivos), que desencadeia um ataque asmático ou sintomas nasais. Aparentemente, a privação de PGE2 pode levar à ativação de vias inflamatórias e à geração sistémica de cisteína e leucotrienos, que são broncoconstritores muito potentes [6].

Para outros AINEs além da aspirina, as reações de hipersensibilidade foram evidentes, principalmente no grupo ácido heteroarílico (naproxeno, diclofenaco, ibuprofeno). Os compostos seletivos para a COX-2 parecem ter uma incidência muito baixa deste efeito adverso [6].

Houve relatos de casos nos quais o ibuprofeno pode provocar uma exacerbação da asma em adultos e crianças com sensibilidade à aspirina, possivelmente resultado do aumento da síntese de leucotrienos em resposta à inibição das COXs e da depleção de prostaglandinas [6].

### **Efeitos cardiovasculares**

As agências reguladoras da União Europeia (EMA) e dos EUA (FDA) concluíram que o aumento do risco de eventos cardiovasculares indesejados tem sido demonstrado para os AINEs seletivos para COX-2, como infartos agudos do miocárdio ou acidentes vasculares cerebrais, quando administrados em altas doses e por longos períodos de tempo [12, 13].

A Food and Drug Administration (FDA) solicitou que todos os AINEs seletivos para COX-2 devem ser rotulados com risco aumentado de eventos trombóticos cardiovasculares. Além disso, é contraindicado para pacientes que sofreram recentemente procedimentos de revascularização do miocárdio. Para os AINEs não seletivos, a FDA concluiu que o uso em curto prazo não é associado ao aumento do risco cardiovascular, mas a rotulagem deve mencionar que existe o risco potencial [12, 13].

O uso excessivo de aspirina aumenta o risco de sangramento, mesmo em baixas doses de cardioproteção (por exemplo, 75-300 mg) [12, 13].

Para o naproxeno, os estudos revelaram um risco diminuído (RR 0,75; 95% IC: 0,62-0,92) para um risco significativamente aumentado (OR 1,27; IC95%: 1,01-1,60). Mais recentemente, uma grande meta-análise de 754 ECRs (350.000 pacientes) concluiu que o diclofenaco (150 mg por dia) apresenta riscos semelhantes aos fármacos seletivos da COX-2 para a mortalidade (RR 1,02; 95% IC: 0,84-1,24), mas o naproxeno (1000 mg por dia) está associado a menos eventos cardiovasculares e menor mortalidade [12, 13].

## **Efeitos renais**

No indivíduo saudável, os AINEs não têm uma influência significativa na função renal. Porém, as prostaglandinas são importantes mediadores no nível renal [6]. Elas estão envolvidas no controle de volume e balanço eletrolítico. Também controlam a liberação de renina e contribuem para a vasodilatação renal. Todos os AINEs podem alterar a função renal inibindo a COX-1 (que regula a hemodinâmica renal e filtração glomerular) [6] e / ou a COX-2 (que é expressa nos rins e medeia a excreção de sal e água) [6]. A inibição da síntese de PGs no rim pode causar a redução da função renal em indivíduos susceptíveis. A retenção hidro-salina tem o potencial de desencadear hipertensão arterial, mas o efeito varia muito nas diferentes moléculas. Aparentemente, a indometacina e o naproxeno podem aumentar a pressão arterial média em 3-4 mmHg [6].

Em dosagem terapêutica, os AINEs não apresentam riscos para a função renal. Porém, os AINEs como o ibuprofeno e o naproxeno são usados em pacientes que também utilizam fármacos anti-hipertensores. O efeito hipotensivo é atenuado, especialmente quando os AINEs são utilizados por mais de 5 dias. Esse aumento de pressão arterial também foi relatado com o uso de inibidores seletivos da COX-2 [6].

## **Efeitos hepáticos**

A hepatotoxicidade é um efeito adverso raro dos AINEs, mas com potenciais consequências graves. Uma série de ensaios clínicos relatou elevações transitórias das transaminases hepáticas durante o período de tratamento com AINEs, mas os valores normalizaram com o tempo. Apenas numa minoria dos pacientes foi observada uma lesão hepática significativa, com sintomas que incluíram náusea, vômitos, dor abdominal superior, fadiga e icterícia. As lesões foram primariamente casos táticos, mas hepatocelulares ou mistos também foram documentados [6].

Dois grandes estudos de coorte apontaram para uma relação de 9 / 100.000 pacientes que desenvolveram hepatotoxicidade associada a AINEs. No primeiro estudo, dos 228.392 doentes tratados com diclofenaco, indometacina, naproxeno, sulindaco ou piroxicam, foram

identificados 34 casos de lesão hepática aguda. O aparente o risco de desenvolver lesões hepáticas aumentou em pacientes com doenças reumáticas (RR 10,9; 95% IC: 2,4-50,2) [6].

A Nimesulida, um AINE com alguma seletividade para a COX-2, comercializado na Europa, também foi associado ao aumento do risco de toxicidade hepática, mas a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) concluiu em 2011 que o rácio permanece positivo para pacientes com dor aguda [5, 14].

### **Efeitos epiteliais**

Entre os AINEs atualmente comercializados, o piroxicam parece ter a maior associação com reações adversas graves, como Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, que pode afetar a saúde oral dos pacientes [6].

As lesões da mucosa podem ocorrer com qualquer um dos AINEs. Elas podem ocorrer sozinhas (por exemplo, úlceras aftosas) ou em associação com distúrbios não mucosos (por exemplo, síndrome Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica). Uso de AINEs (diflunisal, fenclofenac e indometacina) pode resultar em reações liquenóides da mucosa oral. O diclofenaco e o piroxicam podem causar pênfigo vulgar. O contato prolongado da mucosa bucal com o comprimido de aspirina pode resultar em necrose epitelial e ulceração [6].

### **Uso durante a gravidez e a amamentação**

A remoção da fonte de dor usando anestesia local é o procedimento ideal para o controle da dor dentária durante a gravidez. A FDA classifica os AINEs em Categoria C (medicamentos que podem ser usados antes de 30 semanas de gravidez) e categoria D (fármacos que podem ser usadas a partir de 30 semanas de gravidez) [6].

A partir de 30 semanas de gravidez, os AINEs devem ser evitados pelas grávidas por acelerar o amadurecimento do endométrio e por estimular a contração uterina. O AINEs administrados nessa fase podem causar o prolongamento da gravidez e interferir no trabalho de parto. Os AINEs podem levar ao encerramento do canal arterial uterino, e conseqüente hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido [6].

Se, no entanto, a dor pós-operatória estiver presente, um analgésico pode ser necessário e deve ser prescrito. O paracetamol em doses recomendadas (dose máxima permitida de 4000 mg por dia) é considerado seguro e bem tolerado durante todas as fases da gravidez. O Paracetamol não foi relacionado a nenhum dos efeitos descritos [6].

A maioria dos AINEs passa para o leite materno. Porém, em doses terapêuticas, parecem não ter efeitos deletérios no lactente [6].

### **Efeitos na fertilidade**

A hipótese de que os AINEs podem interferir na concepção, foi proposta para explicar por que algumas mulheres com reação adversa ao diclofenaco foram incapazes de conceber até mesmo após a suspensão do diclofenaco [6].

Um estudo de coorte de base populacional de mulheres grávidas no Kaiser Permanente Medical Care, em San Francisco, EUA, (N = 1.055), descobriu que os AINEs foram associados a 80% de aumento do risco de aborto espontâneo (HR: 1,8; IC95%: 1,0–3,2), com riscos ainda maiores quando os AINEs foram tomados no tempo de concepção ou por mais de 1 semana. Foi uma tendência de aumento do risco com o uso de aspirina (HR: 1,6; IC95%: 0,6–4,1), mas sem aumento do risco associado ao paracetamol (HR: 1,2; 95% IC: 0,8-1,8) [6].

## **INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS**

As interações medicamentosas são uma grande preocupação para os provedores de saúde devido à necessidade de usar múltiplos fármacos para o tratamento de patologias complexas [4, 15]. Os AINEs estão frequentemente envolvidos em interações medicamentosas, levando ao aumento da hospitalização e do custo dos cuidados de saúde [4, 15].

Muitas das interações farmacológicas dos AINEs resultam da sua capacidade de inibirem a síntese de PGs. Devido ao papel da COX1 e da COX2 no organismo, os AINEs que inibem preferencialmente a COX2 têm menor potencial de interação com fármacos que afetam funções em que as PGs têm um papel relevante [4, 15].

## **Anti-hipertensores**

Há a possibilidade de redução do efeito anti-hipertensor com a administração conjunta de AINEs e anti-hipertensores. Esta interação deve-se provavelmente à inibição de PGs renais (retenção de sódio e água) e de PGs vasculares (aumento da vasoconstrição) [4, 15].

Além dos efeitos sobre a pressão arterial, existe a preocupação de que a interação com os anti-hipertensores possa aumentar o risco de lesão renal aguda [4, 15, 16].

Os beta-bloqueadores são influenciados pela redução da síntese de prostaglandinas e uma redução da renina, mas os seus efeitos anti-hipertensivos são marginalmente modificados [16]. Alguns AINEs, incluindo indometacina e flurbiprofeno (mas não o naproxeno ou aspirina) parecem interagir com  $\beta$ -bloqueadores (por exemplo, propranolol, oxprenolol, atenolol), atenuando seus efeitos anti-hipertensivos [16].

Um estudo americano de pacientes hipertensos tratados com IECA, e também recebendo ibuprofeno (2400 mg / dia), nabumetona (2000 mg / dia), ou celecoxib (400 mg / dia), descobriu que o ibuprofeno, mas não a nabumetona ou celecoxib, aumentou a pressão arterial média com  $6,5 \pm 1,4$  mmHg [16].

Em pacientes que já estão em terapêutica combinada de IECAs e diuréticos não devem ser prescritos AINEs [16].

Os AINEs podem reduzir a ação dos IECAs diretamente, pela sua ação inibitória sobre a síntese de PGs vasodilatadoras e natriuréticas renais ou indiretamente interferindo na produção de PGs induzida por IECA. Com o uso prolongado dos AINEs, o efeito anti-hipertensor dos IECAs diminuiu. Por isso, os doentes hipertensos que estão em tratamento com IECAs não devem ter AINEs prescritos por mais de 5 dias para controlo da dor pós operatória. O efeito dos diuréticos é reduzido pela interferência dos AINEs na secreção de sódio e atividade da renina plasmática [16].

## **Ácido acetilsalicílico e AINEs**

A administração simultânea de AINEs e aspirina, com o objetivo de proteção cardíaca, pode resultar em competição pelo acesso ao sítio ativo da COX-1. Teoricamente, isso poderia levar

a uma redução da inibição irreversível da COX-1 plaquetária e a redução da prevenção de um evento trombótico indesejado [15, 17].

Um estudo em 5208 pessoas descobriu que pacientes que tomam aspirina profilática juntamente com o ibuprofeno (mais de quatro vezes por semana) apresentaram o risco quase duplicado de infarto do miocárdio, em comparação com os doentes que tomavam ibuprofeno com pouca frequência [17].

No entanto, outros estudos mostraram resultados diferentes. Um estudo retrospectivo de 42.611 pacientes, incluindo 8688 casos de infarto do miocárdio, descobriu que os pacientes tratados com aspirina e qualquer AINE tinham um risco menor para infarto do miocárdio comparativamente aos que não tomaram aspirina e AINEs [17].

Outro estudo em 22.071 pacientes aparentemente saudáveis mostrou que o uso regular mas não intermitente de AINEs inibe os benefícios da aspirina [17]. A FDA recomenda tomar ibuprofeno pelo menos 8 horas antes e 30 minutos após a toma de aspirina para reduzir a probabilidade de uma interação farmacológica [17].

## **Antidepressores**

Apesar de as plaquetas não sintetizarem a serotonina, elas podem captá-la do plasma e, portanto, a serotonina pode estar envolvida na hemostasia e trombose. Assim, na associação de antidepressores com AINEs, que também podem afetar as plaquetas, há possibilidade de uma interação [15, 18, 19].

A administração concomitante de AINEs em pacientes que tomam antidepressores aumenta substancialmente o risco de sangramento. Além disso, é possível considerar uma interação farmacocinética pois alguns antidepressores inibem o CYP2C9/10, uma enzima envolvida no metabolismo do ibuprofeno e diclofenaco [15, 18, 19].

Uma revisão recente estimou que o risco de sangramento gastrointestinal com o uso de antidepressivos relacionado com o uso de AINEs é 2,6 (IC 95%: 1,7-3,8) [15, 18, 19].

## **Varfarina e antiagregantes plaquetários**

Os AINEs não são propensos a interagir com anticoagulantes como a varfarina. Porém, o uso concomitante de AINEs e antitrombóticos pode aumentar a probabilidade de sangramento gastrointestinal [6, 15].

O Metabolismo da S-varfarina, o isômero mais relevante clinicamente da varfarina, ocorre via CYP2C9.85. O ibuprofeno e outros AINEs também são substratos do CYP2C985 e podem, assim, aumentar a actividade anticoagulante e retardar o metabolismo da S-varfarina. Pode ser prudente evitar os AINEs com prescrição médica em pacientes que recebem varfarina. Em contraste, um dos metabolitos do acetaminofeno (N-acetil-para-benzoquinonimina) interfere com enzimas envolvidas no ciclo da vitamina K, que, em última instância, pode levar à redução na síntese de fatores de coagulação e anticoagulação excessiva. O uso a curto prazo do paracetamol administrado concomitantemente com anticoagulantes pode aumentar a razão normalizada internacional (INR), implicando um aumento no risco de sangramento e necessidade de monitorização da INR e da dosagem de varfarina ajustada [6, 15].

Entre os AINEs, a aspirina carrega o maior risco deste efeito adverso, pois provoca a inibição irreversível da COX1 das plaquetas. Se houver a administração de mais de 3 g/dia de aspirina, por consequência, os níveis de protrombina diminuem e há o aumento de sangramento. Além da aspirina, o ácido mefanímico e o cetoprofeno em altas doses devem ser evitados em pacientes tratados simultaneamente com varfarina, ou tratados com clopidogrel, especialmente em idosos [6, 15].

## **Álcool**

A ingestão de álcool é um fator de risco independente para sangramento gastrointestinal, que é exacerbado de uma forma dependente da dose em indivíduos a tomar AINEs. Quando consumido em grandes quantidades, o álcool pode favorecer o sangramento gastrointestinal, de modo que foi documentado um efeito aditivo com o uso de AINEs [6, 15].

Um estudo de caso-controle usando 1.224 pacientes internados, envolvendo a medicação com 26 fármacos anti-inflamatórios não-esteróides, registou um aumento de 2,7 vezes no risco de

hemorragia gastrointestinal em indivíduos que tomavam regularmente ibuprofeno e consumiam álcool (IC 95%: 1,6-4,4) [6, 15].

## **Lítio**

Quando AINEs são usados simultaneamente com o lítio, pode ocorrer aumento da concentração plasmática de lítio, que ocorre devido à redução de síntese de PGs renal resultando em aumento da reabsorção de lítio. Isto é importante especialmente porque o lítio é excretado principalmente por via renal e tem uma margem de segurança estreita [6, 15].

O grau de interação pode diferir dos AINEs e da dose. Alterações nos níveis de lítio são máximas com a indometacina, piroxicam e fenibutazona, que são potentes inibidores das PGs. Podem observar-se efeitos tóxicos graves devido ao aumento das concentrações plasmáticas de lítio [6, 15].

## **Corticosteróides**

O uso combinado de corticosteróides orais e AINEs pode aumentar gravemente o potencial de toxicidade gastrointestinal. Um estudo com 1.415 pacientes de 65 anos de idade hospitalizados por úlcera péptica ou hemorragia gástrica e 7.063 controles pareados, descobriu que o uso de corticosteróides foi associado com um o maior risco relativo (RR) de úlcera péptica em comparação com o não uso. A análise desse aumento do risco foi atribuída a 4,4 vezes o aumento do risco de doença ulcerosa péptica em indivíduos que também tomaram AINEs (RR: 1.1) [6, 15].

Embora nenhum estudo específico tenha identificado um risco claro de aumento do sangramento gastrointestinal quando os AINEs em dosagem não prescrita são administrados concomitantemente com corticosteróides orais, é prudente aos médicos dentistas que orientem os pacientes a respeito de uso de AINEs e o risco potencial de sangramento gastrointestinal. Os médicos dentistas devem evitar a prescrição de AINEs caso o paciente esteja sob tratamento com corticóides [6, 15].

## **Antidislipídicos**

Existe uma prevalência elevada de alterações no metabolismo dos lípidos, nomeadamente o aumento dos níveis sanguíneos de triglicéridos e colesterol. Assim, os fármacos antidislipídicos são de uso frequente. Reduzem o risco de patologias cardiovasculares do tipo aterosclerótico, diminuindo a morbidade e mortalidade da doença coronária, como angina e infarte do miocárdio. Não existem interações relevantes entre estes fármacos e os AINEs [6, 15].

No entanto, as estatinas - atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina, são metabolizadas no fígado pela enzima CYP3A4. Assim, é necessário ter em atenção a administração de fármacos pelo médico dentista, como os antifúngicos azólicos (por exemplo, fluconazol) e macrólidos (por exemplo, claritromicina e eritromicina), que inibem o sistema enzimático P-450 [6, 15].

## **Nefrotóxicos – Digoxina, aminoglicosídeos, ciclosporina**

A digoxina é utilizada para tratar a insuficiência cardíaca crónica e possui baixo índice terapêutico. A utilização de AINEs em pacientes medicados com digoxina resultou num aumento dos níveis plasmáticos de digoxina, que é altamente tóxica dependendo da concentração no plasma sanguíneo. Isto ocorre provavelmente porque os AINEs diminuem a função renal. Tal acção é mais marcada em pacientes idosos. No entanto, se o paciente estiver saudável e com adequado funcionamento renal, o uso simultâneo é de pouca preocupação [6, 15].

A ciclosporina é prescrita em pacientes transplantados para prevenir a rejeição de órgãos. Também é usada no tratamento da artrite reumatóide.

Quando os AINEs e a ciclosporina foram administrados simultaneamente, houve reduções marcantes nas taxas de filtração e fluxo plasmático renal efetivo. O comprometimento da função renal quando esses medicamentos são combinados é maior devido à vasoconstrição na região glomerular. O uso concomitantes destes medicamentos aumenta o risco de nefrotoxicidade [6, 15].

## **Aspirina e Sulfonilureia**

O efeito hipoglicemiante da sulfonilureia é potencializado com o uso associado da aspirina. A aspirina também pode deslocar a sulfonilureia da sua ligação com as proteínas plasmáticas, e aumentar a sua acção. Assim, os pacientes diabéticos tratados com sulfoniluréia devem evitar o uso simultâneo de aspirina [6, 15].

## **Aspirina e Anticonvulsivantes**

A aspirina pode deslocar o ácido valpróico dos seus locais de ligação das proteínas plasmáticas e, adicionalmente, inibir a via metabólica do ácido valpróico. Isso pode resultar em aumento da concentração plasmática de ácido valpróico e resultar em efeitos adversos gastrointestinais e hematológicos.

A aspirina desloca a acetazolamida dos seus locais de ligação das proteínas plasmáticas, bem como inibe a sua depuração. Pode observar-se o aumento da concentração plasmática de ambos os fármacos, que se manifestam como letargia, incontinência, confusão e acidose metabólica. Isso pode ocorrer mais ainda em idosos e em pacientes com insuficiência renal. Portanto, a aspirina deve ser evitada em pacientes em tratamento com acetazolamida [6, 15].

O naproxeno também causa algum grau de deslocamento do ácido valpróico ligado às proteínas [6, 15].

## **AINEs e Metotrexato**

O metotrexato é utilizado no tratamento da artrite reumática, psoríase e cancro. Tem um baixo índice terapêutico e pode causar efeitos adversos graves, como trombocitopenia em doses mais elevadas.

Os AINEs podem diminuir a depuração renal do metotrexato, por diminuição das PGs renais vasodilatadoras, aumentando, assim, as concentrações plasmáticas de metotrexato, que resultam em toxicidade [6, 15, 20].

Em pacientes que tomam altas doses de metotrexato como no tratamento do cancro, a administração concomitante de AINEs gera risco significativo e pode resultar em insuficiência renal ou pancitopenia. O cetoprofeno, flurbiprofeno, naproxeno e ibuprofeno têm sido implicados nesta interação, resultando mesmo em fatalidades [6, 15, 20].

## **PARACETAMOL**

O paracetamol (acetaminofeno) possui propriedades analgésicas e antipiréticas semelhantes às do ácido acetilsalicílico, mas não possui praticamente actividade antiinflamatória, pois não inibe as cicloxigenases periféricas [1, 3, 5].

Não interfere na agregação plaquetária, não causa irritação gástrica, nem interfere na eliminação do ácido úrico. A concentração plasmática máxima é atingida de 30 a 60 minutos após a administração via oral. É metabolizado no fígado e excretado na urina.

A utilização crónica de 3 a 8 g/dia de paracetamol pode causar hepatite tóxica e reversível após a sua suspensão [1, 3, 5].

Em medicina dentária, o paracetamol é o analgésico indicado em situações em que os pacientes possuem patologias de coagulação, úlcera péptica, ou quando há possibilidade de interações medicamentosas [1, 3, 5].

O paracetamol é usado com muita frequência no controlo da dor leve a moderada com a vantagem de ter menos efeitos adversos quando comparado a outros AINEs ou opióides [1, 3, 5].

É consideravelmente seguro quando usado por um curto período de tempo em doses terapêuticas. Mas se usado regularmente durante períodos prolongados, pode levar à insuficiência renal [1, 3, 5].

A intoxicação aguda por paracetamol pode ser muito grave. Em pacientes com função hepática normal, o NAPQI (um metabolito do paracetamol) é conjugado com a glutatona para um metabolito inativo e não se observam efeitos tóxicos hepáticos. Se o NAPQI for produzido em quantidades excessivas (ingestão de grandes quantidades de paracetamol) ou se as reservas de glutatona estiverem esgotadas pode observar-se morte celular hepática devido à acumulação de NAPQI [1, 3, 5].

A interação entre o paracetamol e o álcool é muito importante. O paracetamol e o álcool são metabolizados pelas mesmas enzimas [1, 3, 5, 15].

O etanol também induz e aumenta os níveis de CYP2E1, aumentando a metabolização do paracetamol e a produção de NAPQI [15].

Quando o álcool é ingerido durante um longo período de tempo, devido à indução enzimática, os níveis de CYP2E1 são aumentados. O etanol está presente no corpo, este CYP2E1 aumentado será preferencialmente ocupado por ele e será incapaz de metabolizar outros fármacos em grande medida. Assim, se o álcool e o paracetamol são ingeridos simultaneamente, então o nível de NAPQI tóxico pode mesmo ser diminuído [15].

Após o uso crónico de álcool, se a ingestão de álcool for abruptamente interrompida por 12 horas e o paracetamol administrado, os níveis de CYP2E1 permanecem aumentados e o paracetamol ocupará agora o CYP2E1. Em pacientes alcoólicos, os níveis de glutathione estão diminuídos e podem ser insuficientes para metabolizar este excesso de NAPQI, resultando em aumento da toxicidade [15].

A formação do NAPQI dependerá de quão crónica foi a ingestão de álcool e quando o álcool foi consumido pela última vez antes do paracetamol. Parada abrupta do álcool e ingestão de paracetamol podem causar um grande risco. A redução da dose pode ser considerada (de 4g para 2g / dia) [15].

## **ASSOCIAÇÕES DE ANALGÉSICOS**

A associação de analgésicos antipiréticos não tem fundamentação farmacológica. Não há evidência clínica de que esta combinação resulte em aumento da eficácia analgésica ou diminuição dos efeitos adversos, podendo mesmo observar-se acções indesejáveis novas ou mais intensas [3].

Os AINEs e os analgésicos opiáceos actuam por mecanismos diferentes no controlo da dor, e a combinação destes dois tipos de fármacos resulta num aumento da eficácia analgésica. O analgésico opiáceo providencia uma analgesia adicional que não pode ser obtida pelos anti-inflamatórios, pois estes fármacos têm um teto analgésico [3].

No controlo da dor de origem dentária, os estudos clínicos mostram que o anti-inflamatório é o componente desta associação que mais contribui para a eficácia global da preparação, devido à etiologia deste tipo de dor [3].

Estão disponíveis várias associações deste tipo. A codeína, o dextropropoxifeno e o tramadol são os analgésicos opiáceos mais usados. O acréscimo de eficácia analgésica observa-se apenas com a utilização de 30 – 60 mg de codeína ou 65 mg de dextropropoxifeno [3].

## **CONCLUSÃO**

O médico dentista deve conhecer as indicações, interações e limitações para uma adequada estratégia de uso dos AINEs como aliados em suas prescrições para o ideal controlo da dor aguda sem prejuízo dos seus pacientes.

Os AINEs continuam a ser a escolha mais apropriada para o controlo da dor aguda em medicina dentária, mas o seu uso tem de ser cuidadoso devido à sua propensão para causar efeitos adversos, principalmente gastrointestinais e a nível da coagulação sanguínea. Os AINEs são geralmente seguros e eficazes quando benefícios e riscos são cuidadosamente avaliados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moore PA et al. Benefits and harms associated with analgesic medications used in the management of acute dental pain. *JADA* 2018;149:256-268.
2. Moore ND. In search of an ideal analgesic for common acute pain. *Acute Pain* 2009;11:129-137.
3. Robert J. Weinstock M, Johnson P. Review of TOP 10 Prescribed Drugs and Their Interaction with Dental Treatment. *Dental Clinics of North America* 2016;60:421-434.
4. Lourenco R, Samuel LJ. Clinically Relevant Drug Interactions Associated with the Use of Analgesics in Dentistry. *International Journal of Contemporary Medical Research* 2017;4:534-539.
5. Cazacu I, Mogosan C, Loghin F. Safety issues of current analgesics: an update. *Clujul Medical* 2015;88:128-136.
6. Nagi R, Devi Y, Rakesh N, Reddy SS, Patil DJ. Clinical implications of prescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs in oral health care: a review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology* 2015;119:264-271.
7. Patrignani P, Tacconelli S, Bruno A, Sostres C, Lanas A. Managing the adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Reviews Clinical Pharmacology* 2011; 4:605-621.
8. Teater D. Evidence for the safety of pain medications. National Safety Council 2014. Available at: [http:// www.nsc.org/RxDrugOverdoseDocuments/Evidence-Efficacy-Pain-Medications.pdf](http://www.nsc.org/RxDrugOverdoseDocuments/Evidence-Efficacy-Pain-Medications.pdf).
9. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAID's. *Therapeutic Clinical Risk Management* 2015;11:1061-1075.
10. Coxib and traditional NSAID's Trialists Colaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2013;382:769-779.
11. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 2011;66:818-829.

12. Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S et al. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. *Clinical Pharmacology Therapeutics* 2009; 85:190-197.
13. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Myocardial infarction and individual non-steroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2013;22:559-570.
14. European Medicines Agency. EMA concludes review of systemic nimesulide-containing medicines. Use to be restricted to treatment of acute pain and primary dysmenorrhoea. 2011. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/06/WC500107903.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/06/WC500107903.pdf).
15. Dawoud BES, Roberts A, Yates JM. Drug interactions in general dental practice-considerations for the dental practitioner. *British Dental Journal* 2014;216:15-23.
16. Khatchadourian Z, Moreno-Hay I, Leeuw R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives: how do they relate? *Oral Medicine* 2017;117:69-703.
17. Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals: Concomitant use of ibuprofen and aspirin. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2006 [updated August 14, 2013]. Available from: [http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers/ucm125222.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket_Drug_Safety_Information_for_Patients_and_Providers/ucm125222.htm). 30 Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs
- [18] Mort JR, Aparasu RR, Baer RK. Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs: review of the literature. *Pharmacotherapy* 2006;26:1307-1313.
- [19] Zullino DF, Khazaal Y. Increased risk of gastrointestinal adverse effects under SSRI/NSAID combination may be due to pharmacokinetic interactions. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2005;59:118-119.
20. Colebatch AN, Marks JL, van der Heijde DM, Edwards CJ. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and/or paracetamol in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review. *Journal Rheumatology* 2012; 90:62-73.

## DECLARAÇÃO

### Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

13 / 05 / 2019

Leonardo Rodrigues Magro  
O / A investigador(a)