



Autor: **Sofia Mira de Almeida.** Reações adversas a fármacos utilizados
no âmbito da medicina dentária



M.ICBAS : 2022

Título **Reações adversas a fármacos utilizados no âmbito da medicina dentária**

Autor **Sofia Mira de Almeida**



Sofia Alexandra Mira de Almeida

Reações adversas a fármacos utilizados no âmbito da medicina dentária

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em
Medicina Legal submetida ao Instituto de Ciências
Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do
Porto

Orientador	Prof. Doutora Gianina Scripcaru
Categoria	Farmacêutica
Afiliação	Direção Geral de Saúde
Co-orientador	Prof. Doutora Maria da Graça Borges Lobo
Categoria	Professora Auxiliar
Afiliação	Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto

Todas as afirmações efetuadas no presente documento são da exclusiva responsabilidade da sua autora, não cabendo qualquer responsabilidade ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Mais declaro que este documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão por mim utilizada está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos do Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Porto, 30 de Outubro de 2022 Assinado por: **SOFIA ALEXANDRA MIRA DE**

ALMEIDA

Num. de Identificação: BI127731512

Data: 2022.10.30 19:43:08 +0000

Sofia Alexandra Mira de



CARTÃO DE CIDADÃO

AGRADECIMENTOS

"O agradecimento é a memória do coração. " Lao Tse

Esta tese resultou de um conjunto de oportunidades, colaborações, auxílios e solidariedades, sem as quais teria sido impossível a sua realização.

À Professora Doutora Gianina Scripcaru pela sua orientação e disponibilidade e amizade.

À Professora Doutora Maria da Graça Lobo pela sua ajuda e pelo contributo para a realização desta monografia.

À Professora Doutora Denisa Mendonça que me acolheu sem me conhecer e ajudou-me com o seu conhecimento no tratamento estatístico.

À Professora Doutora Maria José Pinto da Costa e ao saudoso Professora Pinto da Costa que transmitiram conhecimentos e constante interesse pela Medicina Legal do qual permitiu tornar o meu sonho em realidade.

À Professora Doutora Cristina Cordeiro que me acolheu no Instituto de Medicina Legal e Ciência Forenses – Delegação de Coimbra.

À Professora Doutora Corália Vicente que na impossibilidade física em ajudar-me com o seu conhecimento, nunca se negou. A doença nunca lhe ofuscou o que a mantinha viva, o ensino! À Professora Doutora Corália um bem haja hoje e para sempre!

A todo o corpo docente do Mestrado em Medicina Legal.

A todos os colegas do Mestrado em Medicina Legal.

A todos os meus colegas do INMLCF_Delegação Coimbra e Gabinete Médico-Legal e Forense do médio tejo_Tomar.

E por último, mas não os últimos, a Deus, aos meus pais, ao meu filho Álvaro Duarte e ao meu marido Daniel Duarte.

A todos, muito obrigada!

"O que sabemos é uma gota; o que ignoramos é um Oceano." (*Isaac Newton*)

"No meio da dificuldade encontra-se a oportunidade" (*Albert Einstein*)

Resumo

O ato médico é constituído pela atividade médica de diagnóstico, prognóstico e prescrição e execução de medidas terapêuticas, relativa à saúde das pessoas, grupos ou comunidades, em conformidade com a ética e a deontologia médica. Os erros médicos passíveis de criar uma obrigação de indemnizar são variados, mas englobam situações como reações adversas de medicamentos (RAM). O ato médico, na vertente do procedimento a adotar para a cura do mal que aflige o doente, é quase sempre lesivo da respetiva integridade física e não se torna ilícito por essa razão. As RAM constituem um problema de saúde pública relevante, sendo uma importante causa de mortalidade pelo que a existência de um sistema de vigilância dos medicamentos se revela de extrema importância.

Apesar de toda a pesquisa que precede a introdução de um medicamento no mercado, como ensaios pré-clínicos, estudos experimentais em animais, ensaios clínicos em seres humanos, existem situações que só são identificadas aquando a comercialização dos medicamentos. Daí resulta o papel da farmacovigilância na promoção do conhecimento do perfil de segurança de um medicamento. Entenda-se farmacovigilância como a prevenção, deteção e avaliação de reações adversas ao longo do ciclo do medicamento. O sistema de farmacovigilância tenta assegurar a proteção dos doentes, através da prevenção de reações adversas e a promoção da correta utilização dos medicamentos.

Uma reação adversa é “uma reação nociva e não intencional a um medicamento” (Diretiva 2010/84/EU). As reações adversas a um medicamento (RAM) têm um elevado impacto clínico, social e económico. Podem resultar na interrupção de uma terapêutica medicamentosa eficaz, podendo levar à necessidade de uma intervenção médica adicional e colocar em risco a vida da população.

Os objetivos deste estudo são entender a consciencialização dos profissionais de saúde sobre a necessidade de relatar reações adversas a medicamentos (efeitos colaterais) assim como a forma de o fazer.

Através do preenchimento de um inquérito por parte da população médico dentista, pretende-se entender quais são as faixas etárias e distritos que mais notificam, assim como o oposto; de igual forma, pretende-se saber qual o fármaco capaz de acarretar mais notificações por parte dos clínicos, assim como o oposto.

Destarte pretende-se entender os mecanismos de farmacovigilância existentes para os médicos dentistas, os fármacos utilizados na prática clínica diária que mais desencadeiam RAM e as implicações médico legais de uma subnotificação.

Palavras chave: farmacovigilância, reação adversa medicamentosa, erro médico, prescrição médica.

Abstract

The medical act is constituted by the medical activity of diagnosis, prognosis and prescription, and execution of therapeutic measures related to the health of people, groups or communities, in accordance with ethics and medical deontology. The medical errors that may create an obligation to compensate are varied but include circumstances such as adverse drug reactions (ADRs). The medical act, in terms of the procedure to be adopted for the cure of the disease that afflicts the patient, is almost always harmful to the respective physical integrity and does not become illegal for that reason. ADRs are a relevant public health problem, being an important cause of mortality and morbidity, so the existence of a drug surveillance system is extremely important.

Despite all the research that precedes the introduction of a drug on the market, such as pre-clinical tests, experimental studies in animals, clinical trials in human beings, there are situations that are only identified when the drugs are marketed. Hence the role of pharmacovigilance in promoting knowledge of the safety profile of a drug. Pharmacovigilance is understood as the prevention, detection and evaluation of adverse reactions throughout the drug cycle. The pharmacovigilance system tries to ensure the protection of patients, through the prevention of adverse reactions and the promotion of the correct use of medicines.

An adverse reaction is “a harmful and unintended reaction to a drug” (Directive 2010/84/EU). Adverse drug reactions (ADRs) have a high clinical, social and economic impact. They can result in the interruption of effective drug therapy, which may lead to the need for additional medical intervention and endanger the lives of the population.

The objectives of this study are to understand the awareness of health professionals about the need to report adverse drug reactions (side effects) as well as how to do so.

By completing a survey by the dentist population, it is intended to understand which age groups and districts report the most, as well as the opposite.

Thus, it is intended to understand the pharmacovigilance mechanisms that exist for dentists, the drugs used in daily clinical practice that most trigger ADRs and the medical-legal implications of underreporting.

Keywords: pharmacovigilance, adverse drug reaction, medical error, medical prescription.

ÍNDICE

Agradecimentos	4
Resumo	6
Abstract	8
Abreviaturas	11
Lista de Figuras	12
Lista de Tabelas	14
1-Introdução	16
1.1-Tema de Pesquisa	16
1.2-Objetivos	17
1.3-Relevância da dissertação	18
1.4-Estrutura da dissertação	18
2- Estado da arte	19
2.1-Mecanismos farmacológicos ADME	19
2.2- Tripla Distinção-EAM, RAM e IAM	21
2.3- Reações adversas a Medicamentos	23
2.4- Prescrição em Medicina Dentária	30
2.5- Diagnóstico e Causalidade	70
2.6- Sistema de Notificação Espontânea de Eventos Adversos	74
2.7- Evolução do Sistema de Notificação Reações Adversas a Medicamentos na Europa e em Portugal	77
2.8- Enquadramento médico-legal das RAM	82
2.9- Nexo de Causalidade_ Exemplo prático de uma perícia médica	94
3-Materiais, Métodos e Resultados	98
3.1- Tipo de Estudo	98
3.2- Fonte de Informação	98
3.3-Análise de dados	101
4-Discussão	121
4.1-Perspetivas futuras e limitações	124

5-Conclusões	125
6-Referências Bibliográficas	127
Anexos	133

Abreviaturas

ACO	Anticoagulante Oral
ADME	Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção
ADO	Antidiabético Oral
AERS	Adverse Event Reporting System
AINE's	Anti-inflamatório não esteróide
AGS	American Geriatrics Society
AMP	Adenosina Monofostato Cíclico
CP	Código Penal
COX	Cicloxigenase
DCI	Designação Comum Internacional
DGS	Direção Geral da Saúde
DOTS	Dose, Time and Susceptibility
EAM	Evento adverso a Medicamentos
EMA	European Medicine Agency
FDA	Food and Drug Administration
FI	Folheto Informativo
IAM	Intoxicações acidentais por drogas, substâncias medicinais e biológicas
IM	Interações Medicamentosas
ISRS	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP
OMS	Organização Mundial da Saúde
PASS	Estudos de segurança pós-autorização
PRAC	Comité de avaliação do risco em farmacovigilância
PG	Prostaglandinas
RAM	Reação adversa a medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento

Lista de figuras

Figura I	Esquema exemplificativo do percurso biológico de um fármaco	19
Figura II	Infecções odontogénicas e antibióticos	35
Figura III	Prescrição de um regime analgésico	36
Figura IV	Prescrição de antibióticos nas patologias orais	37
Figura V	Microorganismos causadores das patologias Orais	37
Figura VI	Mecanismo de ação dos antibióticos	38
Figura VII	Abordagem clínica no caso de um choque anafilático com a administração de penicilina	42
Figura VIII	Esquema exemplificativo das principais reações adversas causadas por administração por Cefalosporinas	45
Figura IX	Analgésicos recomendados no tratamento da dor	59
Figura X	Doses recomendadas de analgésico	66
Figura XI	As vantagens e as limitações do sistema de notificação espontâneo	75
Figura XII	Formulário de notificação de RAM_parte I	80
Figura XII	Formulário de notificação de RAM_parte II	81
Figura XIII	Distritos onde é exercida a atividade clínica	102
Figura XIV	Género dos Médicos dentistas	103
Figura XV	Faixa etária dos Médicos dentistas	103
Figura XVI	Habilitações literárias dos Médicos dentistas	104
Figura XVII	Local onde é exercida a atividade clínica	105
Figura XVIII	Fármacos prescritos na prática dentária	106
Figura XIX	Objetivo da administração de toxina botulínica e/ou ácido hialurónico	107
Figura XX	Probabilidade de relatar qualquer reação adversa considerando a variável agrupada em três categorias	109

Figura XXI	Probabilidade de relatar uma reação adversa que culmine em morte, considerando a variável agrupada em três categorias.	111
Figura XXII	Probabilidade de relatar uma reação adversa que cause a hospitalização e/ou a necessidade de tratamento médico, considerando a variável agrupada em três categorias	113
Figura XXIII	Probabilidade de relatar qualquer reação adversa que esteja mencionada no RCM considerando a variável agrupada em três categorias.	115
Figura XXIV	Probabilidade de provavelmente reportar uma reação adversa pós vacinação considerando a variável agrupada em três categorias	117
Figura XXV	Probabilidade de relatar uma reação adversa pós inoculação com toxina botulínica e/ou ácido hialurônico considerando a variável agrupada em três categorias.	119
Figura XXVI	A probabilidade de provavelmente reportar uma reação adversa a um medicamento novo no mercado considerando a variável agrupada em três categorias.	121

Lista de Tabelas

Tabela I	Classificação farmacológica dos antibióticos	
Tabela II	Antibióticos e respetiva utilização clínico-dentária	40
Tabela III	Doses recomendadas de Amoxicilina e Ácido Clavulânico	44
Tabela IV	Antibióticos Não Beta-Lactâmicos	50
Tabela V	Resumo das Interações Medicamentosas causadas por antibióticos beta-lactâmicos	51
Tabela VI	Antibióticos Não Beta-Lactâmicos	56
Tabela VII	Adaptação das Interações Medicamentosas dos Antibióticos Não Beta-Lactâmicos	58
Tabela VIII	Probabilidade de relatar qualquer reação adversa em função de uma perspetiva global, género, faixa etária e local onde exerce a atividade clínica	108
Tabela IX	Probabilidade de relatar adversa que culmine em morte, em função do género, da faixa etária e do local onde exerce a atividade clínica	110
Tabela X	Probabilidade de relatar qualquer reação adversa que cause a hospitalização do paciente e/ou a necessidade de tratamento médico, em função do género, da faixa etária e do local onde exerce a atividade clínica	112
Tabela XI	Probabilidade de relatar qualquer reação adversa que esteja mencionada no RCM em função do género, da faixa etária e do local onde exerce a atividade clínica	114
Tabela XII	Probabilidade de provavelmente reportar uma reação adversa pós vacinação em função do género, da faixa etária e do local onde exerce a atividade clínica	116
Tabela XIII	A probabilidade de provavelmente reportar uma reação adversa pós inoculação com toxina botulínica e/ou ácido hialurónico em função do género, da faixa etária e do local onde exerce a atividade clínica	118
Tabela XIV	A probabilidade de provavelmente reportar uma reação adversa a um medicamento novo em função do género, da faixa etária e do local onde exerce a atividade clínica	120

1. Introdução

1.1- Tema da Pesquisa

Com a medicina telúrica dos séculos III e II a. C., em que a morte e a doença eram vistas como desígnio dos deuses, o médico era encarado como um sacerdote que realizava rituais religiosos com uma posição de supremacia face ao doente e sobre o qual exercia a sua autoridade. Foi neste momento que se colocou, pela primeira vez, o problema da responsabilidade médica e daí surgiram os primeiros ensinamentos de costumes e deveres dos físicos tendo a Deontologia médica a sua origem nesta época. Apesar de a medicina salvar muitas vidas e contribuir significativamente para melhorar o estado de saúde de muitas pessoas, a sua prática conta com um número significativo de atos clínicos, acompanhados por prescrição médica quotidiana, assentes numa díade, *“eficácia medicamentosa- reação adversa”* (F.M.V_2009)

Historicamente, Paracelsus (Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim -1493-1541), formulou o conceito do “princípio ativo” dos remédios com como uma substância química em oposição ao conceito grego de preparado ou mistura. Prescreveu com sucesso substâncias químicas definidas. A experimentação é essencial na avaliação das respostas aos químicos, só a dose distingue o veneno do medicamento. Este foi o primeiro enunciado consistente da relação dose-efeito, um baluarte da Farmacologia e da Toxicologia.

Formulou o conceito do *“toxicon”*, – o agente tóxico primário. As reações adversas a fármacos fazem parte da preocupação de qualquer clínico que realiza prescrição farmacológica. A manipulação de fármacos tóxicos por parte do médico dentista, são uma preocupação. O formocresol, atualmente não comercializado é um exemplo de um princípio ativo tóxico para o operador. Neste contexto médico-legal a etiologia das doenças profissionais é uma preocupação que começou com Paracelsus (1567), foca a etiologia das doenças dos mineiros, bem como as estratégias de tratamento e prevenção.

Claude Bernard autor do tratado *“Introdução ao Estudo da Medicina Experimental”* (1865), é um clássico no desenvolvimento da Fisiologia, Farmacologia e Toxicologia. Orfila (físico Espanhol na corte Francesa) foi o primeiro toxicologista a usar sistematicamente como prova legal de envenenamento, análises químicas de material de autópsia, surgindo o conceito de **toxicologia forense**.

Ocorreram vários marcos na história que suportam atualmente o interesse desta temática. A introdução do éter e do clorofórmio como anestésicos gerais, conduziu a várias mortes iatrogénicas e incitaram à pesquisa sobre as causas de morte. A Lei “Wiley Bill” (1906) é a primeira de muitas leis sobre alimentos e medicamentos dos Estados Unidos. O Conselho Nacional de Segurança foi estabelecido em 1911.

Na década de 1920 vários acidentes moldaram o campo da toxicologia: O uso de fármacos arsenicais para o tratamento da sífilis resultou em casos de toxicidade aguda e crónica. A descoberta da sulfamida foi anunciada como o acontecimento maior no combate às doenças bacterianas. Contudo, foi vendida em soluções de glicol, e vários doentes morreram em insuficiência renal aguda resultante da metabolização do glicol, forçando à legislação dando origem à Lei Coplan (1938) nos USA- FDA (Food and Drug Administration). Em 1960, a talidomida causou defeitos congénitos (focomelia) em crianças cujas mães tomaram este medicamento durante a gravidez. A ocorrência destes eventos levou à comunidade científica a realizar obrigatoriamente ensaios em embriões e fetos de animais grávidos para avaliar os potenciais efeitos tóxicos dos medicamentos antes de passarem para os ensaios clínicos em humanos.

A análise das reações adversas a fármacos no contexto médico legal é desafiante, pode ser analisado no âmbito da patologia forense (autópsia médico-legal) e da clínica médico-legal (perícia no âmbito penal, cível e trabalho).

1.2-Objetivos

Pretende-se, através da adoção de uma abordagem quantitativa e qualitativa, contribuir para uma melhor interpretação por parte do médico dentista clínico e perito, sobre as possíveis reações adversas, interações medicamentosas e consequências médico-legais.

Para essa contribuição, o primeiro objetivo prende-se com a identificação das classes farmacológicas mais prescritas pelos médicos dentistas e reações adversas, enquadramento teórico respetivo, com uma breve nota introdutória acerca das reações adversas a fármacos.

O segundo objetivo consiste na avaliação de uma hipotética reação adversa no contexto médico-legal e apresentação do inquérito e as questões problema colocadas à comunidade de médicos dentistas bem como o processo de notificação de reações adversas.

O último objetivo é a análise elementar dos resultados estatísticos. Avaliar a sensibilidade pelos médicos dentistas para esta questão. A partir desta avaliação fazer a análise das respostas apresentadas, tendo como intuito consciencializar o médico dentista para uma correta análise risco/benefício do uso dos medicamentos de modo a prescrever a terapêutica mais adequada de acordo com o perfil farmacológico do paciente, na prática clínica diária. Não se pretende tecer juízos de valor sobre a prática clínica da comunidade clínica face às respostas apresentadas.

1.3-Relevância da dissertação

A temática desta dissertação não é inédita, porém, pouco comum, porque felizmente o óbito associado à toxicidade letal medicamentosa por fármacos de uso clínico diário não é frequente, em oposição às drogas de abuso. Relativamente à análise elementar de RAM através de dados na INFARMED, não existem dados públicos disponíveis para consulta. Apenas são conhecidos os dados obtidos através do inquérito proposto, não foi encontrada literatura específica para reações nos fármacos mais utilizados na medicina dentária, assim como as consequências médico legais. Destarte, esta abordagem tem um caráter inédito na Medicina dentária forense.

1.4-Estrutura da dissertação

A dissertação é constituída por cinco tópicos. No primeiro é introduzida a temática, bem como os principais objetivos e relevância da investigação. No segundo é feito o enquadramento teórico, a explicação de conceitos essenciais e os principais fármacos utilizados na prática diária do médico dentista. No terceiro é detalhada a metodologia adotada e os métodos de notificação de RAM. No quarto tópico são apresentados e discutidos os resultados obtidos. Por fim, no quinto tópico são elaboradas as conclusões bem como a apresentação das principais limitações e potencialidades deste trabalho.

2- ESTADO DE ARTE

2.1- Mecanismos farmacológicos (ADME)_Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção

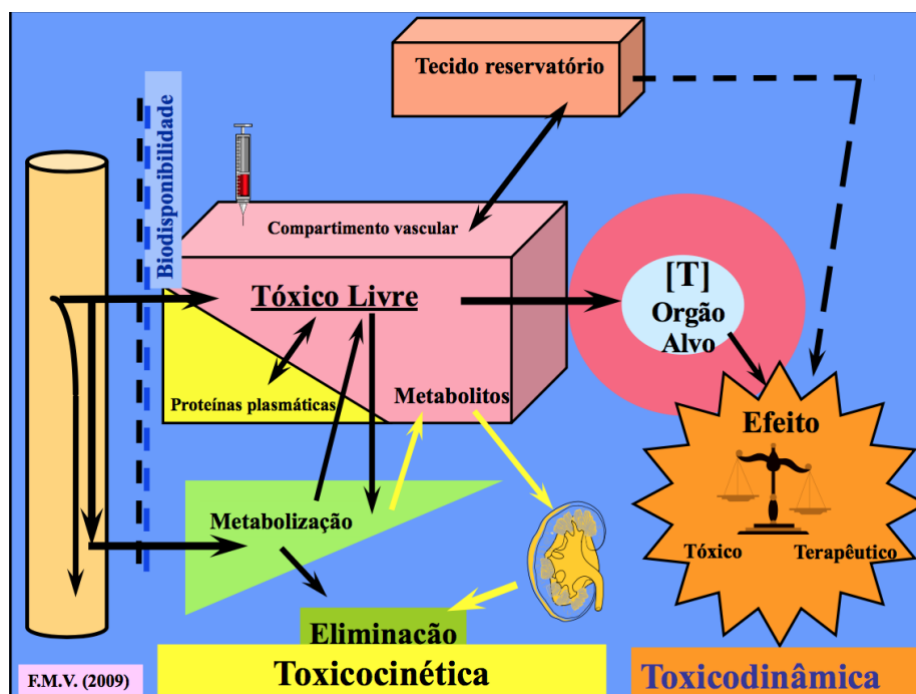


Figura I_ Esquema exemplificativo do percurso biológico de um fármaco (FMV 2009). Fonte: Adaptado de Professor Fernando Martins do Vale

2.1.1_ Absorção

O processo de absorção de um fármaco consiste na sua passagem desde o local onde é administrado até atingir a circulação sanguínea. A absorção acontece maioritariamente por difusão passiva e é influenciada principalmente pela área de absorção, tempo de contacto, intimidade do contacto, extensão da perfusão sanguínea e espessura da estrutura absorvente (FMV_2009).

2.1.2_ Difusão

A distribuição corresponde à transferência reversível de moléculas do espaço intravascular para o espaço extravascular incluindo as mais variadas estruturas corporais (órgãos, tecidos e fluídos corporais) (FMV_2009).

Diversos fatores fisiológicos como a idade, sexo, peso e fatores patológicos como a alteração do fluxo sanguíneo, são passíveis de influenciar a distribuição de um fármaco após a absorção (FMV_2009).

2.1.3_Metabolismo/ Biotransformação

O processo de metabolismo ou biotransformação implica qualquer alteração na estrutura química dos fármacos no organismo, normalmente com o objetivo de os tornar mais facilmente excretáveis (Nash, Koenig & Chatterton, 2000).

As alterações moleculares da estrutura dos fármacos vão dar origem a metabolitos, regra geral mais hidrossolúveis, apresentam maior polaridade e tamanho que as moléculas que os precedem, o que dificulta a sua passagem pelas membranas celulares, aumentando a duração da sua permanência no espaço intravascular (o que corresponde à distribuição) e facilitando a sua excreção (processo de eliminação) (Falcão, 2006).

2.1.4_Excreção

A eliminação de fármacos é o processo, ou processos necessários à sua saída para o exterior, sendo a excreção renal a forma mais importante de excreção da maioria dos fármacos (Falcão, 2006).

Se a secreção tubular e filtração glomerular estão comprometidas, os metabolitos que o rim não consegue eliminar mantêm-se na circulação sanguínea, aumentando exponencialmente o risco de toxicidade e de reações de acumulação de fármacos, por vezes mesmo em doses mínimas (Osswald, 2006; Berger, 1995; Nash, Koenig & Chatterton, 2000)

Estes fatores devem ser tidos em consideração na altura de prescrever, tendo em atenção os fármacos de excreção exclusivamente renal, nomeadamente na dosagem em que são prescritos como por exemplo as tetraciclínas, os aminoglicosídeos e a digoxina (Berger, 1995; Osswald, 2006; Nash, Koenig & Chatterton, 2000).

2.2- “TRIPLA DISTINÇÃO” – Evento adverso a medicamentos (EAM), Reação adversa a medicamentos (RAM), e as intoxicações acidentais por drogas, substâncias medicinais e biológicas (IAM).

Conceitos

Os conceitos utilizados ainda não são consensuais entre os profissionais de saúde. Existe necessidade de harmonizar e procurar um entendimento comum sobre a terminologia e as definições utilizadas. Para padronizar os costumes de uma boa Prática Médica, o Centro Colaborativo da Organização Mundial da Saúde para a Monitorização Internacional de Medicamentos propõe as seguintes definições (OMS_2011):

Evento adverso define-se como *“qualquer incidente clínico que pode ocorrer durante o tratamento com um produto medicamentoso, mas que não tem necessariamente uma relação causal com este tratamento”*. O termo de evento adverso é extenso, incluindo qualquer reação adversa e inesperada, incluindo dados laboratoriais, sintomas ou doença temporariamente associados com o uso de um medicamento, sendo ou não causadas por ele.

Reação adversa a medicamentos é *“uma resposta prejudicial e involuntária que ocorre em doses terapêuticas utilizadas no homem, para a profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças, ou ainda para a modificação de uma função fisiológica”* (OMS,2011).

Esta definição enfatiza que um doente pode desenvolver uma reação prejudicial e involuntária, com administração de doses terapêuticas, excluindo as sobredosagens acidentais ou intencionais. No entanto, deve notar-se que uma reação adversa, ao contrário de um evento adverso, é baseada na suspeita de existência de uma reação causal entre o medicamento e a reação descrita.

De acordo com a Diretiva 84/2010/EU do Parlamento Europeu e do Conselho Europeu, em 2012, foi alterada a definição da expressão **reação adversa** para : *Uma resposta nociva e não intencional a um medicamento, que é a forma de garantir que não se limita a cobrir os eventos nocivos e involuntários resultantes da utilização autorizada de um medicamento em doses normais, mas também dos erros terapêuticos e das utilizações fora dos termos da autorização de introdução no mercado, incluindo a utilização indevida e abusiva do mesmo* (INFARMED).

Uma reação adversa inesperada é qualquer reação adversa cuja natureza, gravidade, intensidade ou consequências, sejam incompatíveis com os dados constantes no Resumo das Características dos Medicamentos (Dec Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto).

Sinal em farmacovigilância refere-se à informação notificada sobre uma possível relação causal (nexo de causalidade) entre um acontecimento adverso e uma exposição farmacológica desconhecida ou previamente documentada, mas incompleta (Becker 2011).

Para gerar um **sinal**, dependendo da severidade/gravidade do evento e da qualidade da informação, são necessárias várias notificações.

Toda **reação adversa** é um **evento adverso**, mas nem todo **evento adverso** é uma **reação adversa**. De acordo com o glossário de termos de farmacovigilância, **reação adversa** a medicamentos (RAM) é um efeito prejudicial suspeito de ser causado por um medicamento. Entende-se por medicamento qualquer substância existente num produto farmacêutico, utilizado em benefício do doente. Paracelso, afirmava que todas as substâncias são potencialmente tóxicas sendo a dose que diferencia um veneno de um remédio (FMV, 2009).

Todos os medicamentos têm vários efeitos, destacando-se o efeito terapêutico e os eventos adversos, que podem ou não induzir reações adversas ao medicamento. Como todos os fármacos têm potencial para reações adversas a fármacos, é necessária a análise do risco-benefício (análise da probabilidade de benefício versus risco de reações adversas a fármacos) sempre que se prescreve um fármaco (Hersh H 2007).

- Toxicologia

A toxicologia, entende-se como a área dedicada ao efeito dos xenobióticos (por exemplo, um fármaco), nos organismos vivos. Nas suas valências, a toxicologia é descritiva, mecanicista e forense, tendo uma ação clínica, reguladora e ambiental (FMV 2009)

Áreas de ação da toxicologia:

- **Descritiva** - efetua testes de toxicidade, os quais fornecem informação para as avaliações de segurança e de normas reguladoras.

- **Mecanicista** - procura identificar e compreender os mecanismos pelos quais os químicos exercem efeitos tóxicos nos organismos vivos (toxicodinamia).

- **Forense** - ocupa-se dos aspetos médico-legais dos efeitos adversos dos químicos no homem e nos animais, estabelecendo causas de morte (nexo de causalidade) e determinando as suas circunstâncias numa investigação posterior à morte (em sede de autópsia), no âmbito de um acidente de trabalho (por ex: manipulação de anestésicos), no âmbito de um caso de responsabilidade cível e penal (por ex: administração de um fármaco que provocou uma reação do tipo A ou B, pode estar em causa erro médico ou negligência médica).

- **Clínica** - ocupa-se das doenças causadas por substância tóxicas ou por sobredosagem medicamentosa. Os esforços são dirigidos para o tratamento.

- **Reguladora** - decide com base em elementos descritivos e mecanicistas, se um químico apresenta um risco suficientemente baixo para ser comercializado para determinada indicação. (por ex: intervém na definição das normas que regulam a quantidade de químicos permitida no ar ambiente, atmosferas industriais, e água potável).

- **Ambiental** - foca o seu estudo no impacto dos poluentes químicos nos organismos biológicos do meio ambiente.

2.3- Reações adversas a Medicamentos (RAM)

2.3.1_ Classificação das Reações Adversas

Das várias classificações das RAM, as mais utilizadas são a classificação em função de:

_Mecanismo;

_Frequência;

_Intensidade;

_Dose e Tempo (Mais recente, "*Susceptibility Classification Scheme*") (Hilmer 2007)

Classificação de Rawlins e Thompsom agrupa as reacções adversas (Hilmer 2007)

Tipo A e Tipo B. -Posteriormente a classificação foi completada por outros autores com as categorias C,D,E E F.

Reação Tipo A (Augmented), por definição são o resultado de respostas farmacológicas exagerada, dependentes da dose, prováveis e menos graves. São caracterizadas por serem dependentes da dose (mais graves e mais frequentes em doses mais elevadas), há uma ligação sugestiva entre a exposição ao medicamento e o aparecimento do efeito de acordo com as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do medicamento (sequência temporal) e pode também ser reproduzido em testes experimentais. Como a maioria das reacções de tipo A, salvo exceções, são identificadas na fase dos ensaios clínicos, sendo consideradas previsíveis e de baixa mortalidade (Hilmer, 2007)

Reação Tipo B (Bizarre)- Reacções imunológicas ou não imunológicas de hipersensibilidade e ocorrem em doentes com predisposição conhecida ou não. São reacções adversas geralmente agudas, inesperadas e graves. **Não são dependentes da dose de medicamento administrada e tem uma mortalidade mais elevada.** As reacções imuno-alérgicas podem ter uma patologia complexa de várias formas, desde erupções cutâneas a síndrome autoimune. Este tipo de reacções adversa é difícil de estudar e na maioria das vezes o mecanismo de aparecimento é desconhecido. Podem ser reacções adversas muito raras (1:5000-110000 doentes) ainda assim muito importantes para o valor do medicamento. Do ponto de vista médico legal pode ser uma razão importante para a retirada do medicamento, ou estabelecimento de nexos de causalidade de um erro de prescrição ou omissão por parte do utente de uma eventual alergia indevidamente desvalorizada.

Reação Tipo C (Chronic)- Podem ser definidas como um aumento da incidência de certas doenças nos doentes que tomam um medicamento em comparação com a incidência desta doença em doentes não expostos. São reacções adversas raramente encontradas e semelhantes às do tipo B, são difíceis de estudar experimentalmente porque as consequências da descoberta destas reacções resultam de uma utilização prolongada.

Reação Tipo D (Delayed)- São reações que surgem após um período de tempo após a exposição ao medicamento. São reações adversas raras e muitas vezes dependentes da dose e não são tratáveis.

Reação Tipo E (End of use) – Reações que ocorrem quando o corpo reage à descontinuação do tratamento com determinado medicamento, em consequência da retirada do medicamento.

Reações Tipo F (Failure)- O insucesso do tratamento ou a falta de efeito terapêutico também são consideradas reações adversas. Reações adversas comuns, dependendo da dose, por vezes resultantes de interações medicamentosas (utilização de anticoncepcionais em conjunto com indutores enzimáticos).

_ De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS,2011), as reações adversas a um medicamento são classificadas em função da frequência:

- **Muito frequentes:** frequência das RAM é **superior** ou **igual** a **10%**;
- Frequentes:** quando as RAM surgem com frequência entre **1** a **10%**;
- Pouco Frequentes:** quando as RAM surgem com uma frequência entre **0.1% a 1%**;
- Raros:** são RAM que surgem com uma frequência entre **0,01%-0,1%**;
- Muito Raros:** são as RAM que surgem com uma frequência inferior a **0,01%**.

Classificar uma reação adversa como severa não é sinónimo de grave. Num contexto médico-legal, mais concretamente na farmacovigilância, a **severidade** descreve a intensidade de um evento (leve/menor, moderado, grave ou letal). Em oposto, a gravidade de uma reação adversa baseia-se na evolução do doente.

De acordo com a **severidade** as RAM classificam-se em:

-**Leves/Menores:** são RAM mais comuns, de curta duração e que habitualmente dispensam hospitalização, nem tratamento específico tais como, por exemplo, diarreia leve, náusea, cefaleia leve, etc

-**Moderadas:** RAM que exigem um tratamento específico, podem requerer hospitalização ou prolongamento do internamento do doente. Podem ser necessárias alterações na administração do medicamento que provocou a reação adversa, não significa que seja necessária a suspensão do medicamento, tais como, por exemplo, distonia aguda, convulsões.

-**Severas:** RAM que exigem a suspensão do medicamento agressor e habitualmente requerem hospitalização ou o prolongamento da hospitalização, tais como, por exemplo, choque anafilático, tromboembolismo pulmonar.

-**Letais:** Reações adversas responsáveis direta ou indiretamente pela morte do doente. Podem ser a razão da retirada do mercado de alguns medicamentos, tais como, por exemplo, a troglitazona (OMS, 2011)

De acordo com a **gravidade**, consideram-se reações adversas graves:

- As que provocam a morte ou colocaram a vida em risco;
- Motivaram ou prolongaram o internamento;
- Resultaram em incapacidade permanente ou significativa;
- Causam uma anomalia congénita ou colocaram o doente em risco ou requerem a intervenção de um profissional de saúde para prevenir a ocorrência de complicações graves (OMS,2011).

Interações Medicamentosas

Uma reação adversa pode surgir devido a uma interação medicamentosa e pode ocorrer das seguintes formas (Hilmer,2007):

- Interação Fármaco- Fármaco;
- Interação Fármaco- Doença;
- Interação Fármaco- alimento

Interação Fármaco-Fármaco:

Fármacos, alimentos ou suplementos nutricionais podem alterar as ações farmacológicas de um medicamento. Estas alterações podem levar a que a ação de um fármaco possa ser aumentada ou diminuída (Falcão, A. 2007);

Uma interação fármaco-fármaco define-se como o efeito que um fármaco tem noutro. Assume-se que qualquer utente que tome mais do que um medicamento corre o risco de ser exposto a uma interação medicamentosa. Muitas destas interações são clinicamente irrelevantes, no entanto a evidência mostra que há interações deste tipo graves e potenciamente fatais (Falcão, A. 2007).

As interações medicamentosas são motivo de preocupação quer para o clínico (médico e farmacêutico) quer para o utente, pelo facto de existirem cada vez mais utentes com múltiplas doenças e polimedicados.

A polimedicação aumenta o risco de possíveis interações, permitindo afirmar que quanto maior é o número de fármacos que o utente toma, maior o risco de potenciais interações fármaco-fármaco, num intervalo que pode ir dos 13% quando o utente toma 2 medicamentos, a 82% quando toma 7 ou mais medicamentos (Gnijdic, D. 2013).

Em função do mecanismo de ação, as interações medicamentosas são classificadas como IM farmacocinéticas e IM farmacodinâmicas.

Interações medicamentosas farmacocinéticas

As IM farmacocinéticas podem ocorrer durante qualquer um dos processos farmacocinéticos do medicamento, e em todas as fases, desde a absorção até a excreção. Estas interações têm como resultado o aumento ou a diminuição da concentração do medicamento no local de ação, conduzindo em última análise a um aumento da toxicidade do medicamento. Concomitantemente provoca a redução da eficácia do fármaco e naturalmente um aumento do risco devido ao não controlo da doença (Gnijdic, D 2013).

Interações medicamentosas farmacodinâmicas

As IM farmacodinâmicas surgem quando um medicamento diminui ou amplifica a ação de outro medicamento através da modificação do seu efeito bioquímico ou fisiológico. O efeito da associação de dois ou mais medicamentos pode induzir o aumento da eficácia terapêutica por sinergismo de efeitos ou da diminuição, anulação ou inversão do efeito terapêutico dos medicamentos no caso de antagonismo de efeitos (Becker D.E).

Interações Fármaco-Doença

As interações fármaco-doença podem ser definidas como exacerbações de condições médicas, doenças pré-existentes ou síndromes por ação de um fármaco. O impacto das interações fármaco-doença e o seu respetivo desfecho hospitalar está ainda por determinar. Atualmente, os resultados clinicamente significativos estão mais relacionados com interações fármaco-fármaco, pelo que recomendam a realização de novos estudos onde se consiga aferir quais os resultados que advêm das interações

fármaco-doença, nomeadamente incapacidade da funcionalidade, institucionalização e até mesmo mortalidade (Becker D.E).

Interações Fármaco-Alimento

As interações entre medicamentos e alimentos foram amplamente estudadas nos últimos anos. A biodisponibilidade de um medicamento pode aumentar ou diminuir se administrado durante ou imediatamente após as refeições. A associação de certos alimentos à terapia podem ter consequências inesperadas e clinicamente importantes para a saúde dos doentes. Na maioria dos casos, essas consequências podem ser evitadas com o ajuste da dose da medicação, a monitorização e aconselhamento os doentes:

o Os componentes de sumo de toranja inibem o metabolismo de alguns medicamentos, aumentando sua biodisponibilidade (Almeida A. 2005)

o Os suplementos de potássio quando administrados juntamente com alimentos ricos em potássio podem conduzir a hipercalemia (Almeida A. 2005).

o Os efeitos anti-trombóticos eventos dos anticoagulantes orais podem ser diminuídos quando administrados juntamente com alimentos ricos em vitamina K (Almeida A. 2005).

o A absorção gastrointestinal da norfloxacin e da ciprofloxacina é significativamente reduzida no caso da ingestão concomitante de leite ou de derivados do leite (Almeida A. 2005).

Estilos de vida/ Variabilidade genética/ Adesão à terapêutica/ Erros de Medicação

As reações adversas podem ter maior predisposição de ocorrência dependendo de (Almeida A. 2005):

- **Estilo da vida:** O consumo de álcool e tabaco pode afetar tanto a farmacocinética como a farmacodinâmica de alguns medicamentos e consequentemente aumentar o risco de reações adversas graves. Similarmente o consumo de café também pode interferir na terapêutica, conduzido ao surgimento de reações adversas.

-**Variabilidade genética:** Os avanços na área da farmacogenética podem explicar no futuro algumas das diferenças interindividuais relativamente à toxicidade dos

medicamentos. Na maioria dos casos, as reações de hipersensibilidade (reações de tipo B) são causadas por variações multifatoriais e multigénicas no genoma humano, que interferem com o estilo de vida dos doentes (Almeida A. 2005).

Futuramente é expectável que todos os doentes possam vir a ser testados geneticamente antes do início de uma terapêutica, com o objetivo de maximizar a efetividade e prevenir as reações adversas.

-Adesão à terapêutica: A OMS define a adesão à terapêutica como: *“o grau em que o comportamento da pessoa - toma de medicação, o seguimento de uma dieta e/ou alterações do estilo de vida, corresponde ao que lhe é recomendado pelos profissionais de saúde”* (Almeida A. 2005).

Os termos adesão e *compliance* são frequentemente utilizados como sinónimos. No entanto, *não compliance* implica que o utente não segue intencionalmente as instruções dos profissionais de saúde, o que não pode ser assumido para todos os casos (Almeida A. 2005).

O impacto da não-adesão é importante e muitas vezes não é dada atenção suficiente à adesão do doente ao tratamento prescrito. Estima-se que a taxa de adesão à terapêutica prescrita é de aproximadamente 50% e que 10% do total dos internamentos é devida à não-adesão à terapêutica (Becker, D.E).

-Erros de medicação: Os erros de medicação contribuem significativamente para o aumento do risco de reações adversas. Estes erros incluem uma variedade de problemas e podem ocorrer em vários momentos da utilização do produto, desde a prescrição até a administração.

Neste contexto, dependendo da fase de utilização do medicamento em que ocorrem estes erros, podem ser classificados como erros de prescrição, de transcrição, de dispensação para o doente, de administração e de monitorização (Becker, D.E, 2011).

O estudo de *Bates et al.* mostrou que **56%** dos erros de medicação que conduziram a reações adversas ocorre na fase de prescrição, **34%** na fase de administração, **6%** na fase de transcrição e **4%** na fase de dispensação do medicamento (Becker, D.E, 2011).

-Classificação DOTS (Dose, Time and Susceptibility), desenvolvida por Aronson e Ferner

-Representa um sistema novo de classificação de RAM, tridimensional. A classificação é realizada em função do tempo, da suscetibilidade do utente e da dose administrada.

As RAM surgem em função da relação existente entre a **curva dose-resposta para benefício** e a **curva dose-resposta para o dano** (Becker, D.E, 2011). Segundo este critério, as RAM são divididas entre as que aparecem nas doses supratrapêuticas (eventos tóxicos), nas doses terapêuticas standard (eventos secundários) e nas doses subtrapêuticas.

Além do critério dose, no sistema DOTS as RAM são dependentes também do tempo e da concentração do medicamento no organismo. A suscetibilidade do utente é o terceiro critério deste sistema e classifica as RAM em função da predisposição de determinados doentes para desenvolver reações adversas, tais como a predisposição genética, a idade, o sexo, as variações fisiológicas, os fatores exógenos ou as comorbilidades do doente (Becker, D.E, 2011).

2.4 Prescrição em Medicina Dentária

A prescrição médica define-se como o “ato de indicar um ou mais fármacos para serem administrados pelo doente, a dosagem do fármaco, bem como a duração do tratamento” (Guzmán-Álvarez et al., 2012, p.3). Os grupos terapêuticos mais prescritos em Medicina Dentária são os antibióticos e os anti-inflamatórios, apesar da recorrente utilização dos anestésicos locais numa dada intervenção médico-dentária.

De acordo com Guzmán-Álvarez et al. (2012) numa prescrição médica é importante determinar as doses, estar ciente de quaisquer efeitos adversos e os parâmetros de prescrição podem ser influenciados por fatores sociais, culturais, económicos e promocionais.

Um estudo efectuado por Sarkar et al. (2004), demonstrou que numa população na qual **44%** do sexo masculino e **56%** do sexo feminino, de idades compreendidas entre os 13 a 25 anos, sofriam de patologias orodentárias, nas quais **36,5%** padeciam de abscesso periapical e pulpíte, **28,5%** gengivite e periodontite e **16%** possuíam cárie dentária. A terapêutica oral prescrita, **43,7%** eram analgésicos e **39%** eram antibióticos. O analgésico e antibiótico sistémicos mais prescritos foram o ibuprofeno e amoxicilina, respetivamente (Sarkar et al., 2004).

Atualmente, a Medicina Dentária evolui de forma contínua a nível mundial, principalmente em países como os Estados Unidos da América, o Brasil, bem como no continente Europeu e Asiático, no entanto a prevalência e a gravidade das doenças orais variam entre as diferentes partes do mundo e dentro de um mesmo país ou região (OMS, 2012). A cárie dentária e as doenças periodontais são consideradas as patologias orais mais comuns sendo influenciadas por factores sócio-comportamentais. A cárie dentária afeta cerca de **60-90%** das crianças em idade escolar e perto de **100%** nos adultos.

Apresenta uma prevalência heterogénea: é uma doença oral prevalente em vários países asiáticos e latino-americanos, ao mesmo tempo que parece ser menos comum e menos grave na maioria dos países africanos. Tal facto pode estar relacionado com a alimentação e o excesso de açúcar existente nos primeiros continentes referidos. Globalmente a maioria das crianças e adultos evidenciam sinais de gengivite e de periodontite. No caso da periodontite grave esta incide cerca de **5-15%** na maioria da população, devido à alta prevalência do tabagismo nos países industrializados que é considerado um dos fatores causadores desta patologia.

As abordagens terapêuticas em Medicina Dentária são variadas e a farmacoterapia é frequente tendo como objetivo auxiliar nos tratamentos a alcançar o efeito farmacológico sem reações adversas. Para tal, exige-se uma prescrição e um uso racional de fármaco que se baseie nos sintomas e no histórico clínico do doente, devendo-se especificar o objetivo do tratamento para evitar o uso desnecessário do mesmo. Assim, na prescrição dos fármacos de diferentes grupos terapêuticos, terá que se tomar em consideração a patologia em questão assim como os efeitos adversos, as interações farmacológicas e a toxicidade. A prescrição tem em conta a escolha do fármaco, utilizando critérios de custo-eficácia de forma a contribuir para a adesão à terapêutica. A segurança do fármaco está relacionada com as contraindicações, as interações farmacológicas, a posologia, a duração do tratamento assim como os grupos de risco elevado (Guzmán-Álvarez et al., 2012).

Os erros prevalentes durante a prescrição médica são (Guzmán-Álvarez et al., 2012):

- Posologia inadequada;
- Preenchimento incompleto das prescrições;
- Desconhecimento dos nomes de marca das substâncias ativas;
- Duração de tratamento por vezes inadequado;

- Ausência de história clínica do paciente.

O profissional de saúde, quer seja o médico dentista quer seja o farmacêutico, deve informar o paciente de forma clara, concisa e apropriada devido ao facto de metade dos pacientes não utilizar devidamente os medicamentos prescritos. Por último, o médico dentista deverá monitorizar o tratamento que poderá ser suspenso se for eficaz, ou então reconsiderar os fatores causais para determinar a razão da falha terapêutica e assim procurar outras soluções viáveis. Deste modo todos os fatores que podem estar envolvidos nos diferentes tipos de resposta a um fármaco de um determinado grupo terapêutico devem ser avaliados de modo a otimizar a relação risco-benefício de qualquer terapêutica medicamentosa (Guzmán-Álvarez et al., 2012).

Os grupos terapêuticos mais prescritos na (Guzmán-Álvarez et al., 2012) Medicina Dentária, são os antibióticos, os anti-inflamatórios não esteroides e esteroides, os analgésicos opióides e os anestésicos locais.

Segundo a DGS (2011), a escolha de um antibiótico para tratar uma infeção deve ter em conta por um lado a história clínica do doente e o estado de saúde em geral e por outro, o possível agente etiológico, o espectro bacteriano e a farmacocinética da substância ativa.

De acordo com o velho aforismo “não há doenças, há doentes”, cada doente é um caso que deve ser estudado e tratado individualmente.

Existem dois tipos de infeção: a Infeção exógena que resulta da exposição a agentes biológicos externos e os processos infecciosos causados por microrganismos pertencentes à flora microbiana do indivíduo. Estas últimas são causadas maioritariamente por agentes patogénicos oportunistas, como o *Staphylococcus aureus*, a *Escherchia coli* e a *Candida Albicans*. Estes agentes não produzem doenças no seu ambiente normal apenas em determinadas situações em que exista um desequilíbrio da flora microbiana local, como consequência de determinadas terapêuticas antibacterianas, quando introduzidos em locais estéreis, como tecidos, órgãos e corrente sanguínea, ou mesmo em doentes que se encontrem com o sistema imunitário comprometido (Sarkar et al., 2004).

Os antibióticos constituem um importante marco na terapêutica medicamentosa para as infeções. Ao lado desse incontestável avanço, houve desvantagens como o uso descontrolado de antibióticos, decorrente da falsa ideia que controlariam eficazmente toda e qualquer tipo de infeção. Assim, o uso

indiscriminado, muitas vezes, desnecessário, condicionou a resistência microbiana que traz repercussões individuais na ineficácia terapêutica e nos efeitos adversos. A Medicina Dentária contribui para o aparecimento de resistências, apesar da Associação Americana de Medicina Dentária ou da DGS em Portugal terem estabelecido regras de utilização de antibióticos, com o objetivo de combater e prevenir o desenvolvimento de resistências. Os **anti-inflamatórios não esteroides** e **esteroides** são um grupo terapêutico bastante utilizado na Medicina Dentária porque são considerados eficazes no controlo da dor dentária aguda. Este tipo de dor está associado a uma agressão tecidular que pode resultar de um processo patológico como um abscesso periapical e dentoalveolar, assim como de uma intervenção cirúrgica, como a exodontia. Em ambas as situações, a ação anti-inflamatória dos AINES contribui para o efeito terapêutico. Os **anti-inflamatórios esteróides**, potenciam a inibição da inflamação e imunossupressão quando administrados antes ou após intervenções clínico-dentárias, de modo a reduzir a inflamação, o edema e a dor. Quanto aos **analgésicos opióides**, estes são utilizados quando há necessidade uma eficácia analgésica superior no controlo da dor ligeira a severa. O efeito deste grupo terapêutico é dose dependente e a única limitação é a gravidade dos efeitos adversos, nomeadamente a depressão respiratória. Os anestésicos locais têm como mecanismo de ação a perda da sensibilidade à dor, à temperatura, à pressão e ao tato. Em Medicina dentária não é desejável bloquear todas as formas de sensação, pois apenas se pretende obter uma insensibilidade dolorosa e uma analgesia local (Sarkar et al., 2004).

Em Portugal, a organização responsável pela saúde oral da população é a Ordem dos Médicos Dentistas, a qual visa também a interação e comunicação vigorosa entre todos os profissionais de Medicina Denária e clínicas ou instituições da área. Ao longo desta dissertação irei desenvolver os vários grupos terapêuticos existentes para as várias patologias orodentárias, assim como os respetivos mecanismos de ação e efeitos adversos, dando ênfase ao papel do médico dentista na adesão à comunicação das reações adversas junto das instituições para o efeito e enquadramento médico-legal (Sarkar et al., 2004).

2.4.1- Critérios de Prescrição da Direcção-Geral da Saúde

A norma 064/2011 da Direcção-Geral da Saúde, propõe uma utilização adequada de antibióticos nas várias patologias infecciosas orodentárias (DGS, 2011). Esta norma estabelece alguns critérios de prescrição de antibióticos e tem como objetivo a utilização de antibióticos quando existe infeção, a prevenção das

resistências aos antibióticos, prevenção da disseminação da infecção, garantia da máxima segurança ao doente e a aumento da adesão terapêutica. Esses critérios de prescrição de antibióticos importantes de salientar são (DGS, 2011):

- Monoterapia;

- Evitar prescrição de um antibiótico da mesma classe terapêutica que tenha sido administrado recentemente;

- Reavaliar a antibioterapia;

- Antibióticos beta-lactâmicos e outros cujo efeito é dependente da dose, devem ser administrados em intervalos curtos;

- Antibióticos aminoglicosídeos e outros antibióticos cujo efeito é dependente da concentração devem ser administrados em doses elevadas e com intervalos prolongados;

- A dose do antibiótico deve ser ajustada em função da via de excreção;

- Os fármacos de primeira escolha são os derivados de beta-lactâmicos;

- Para doentes alérgicos aos antibióticos beta-lactâmicos, o fármaco de primeira linha é a clindamicina;

- Recorrer a testes microbiológicos quando existe insucesso da antibioterapia combinada com a terapêutica cirúrgica.

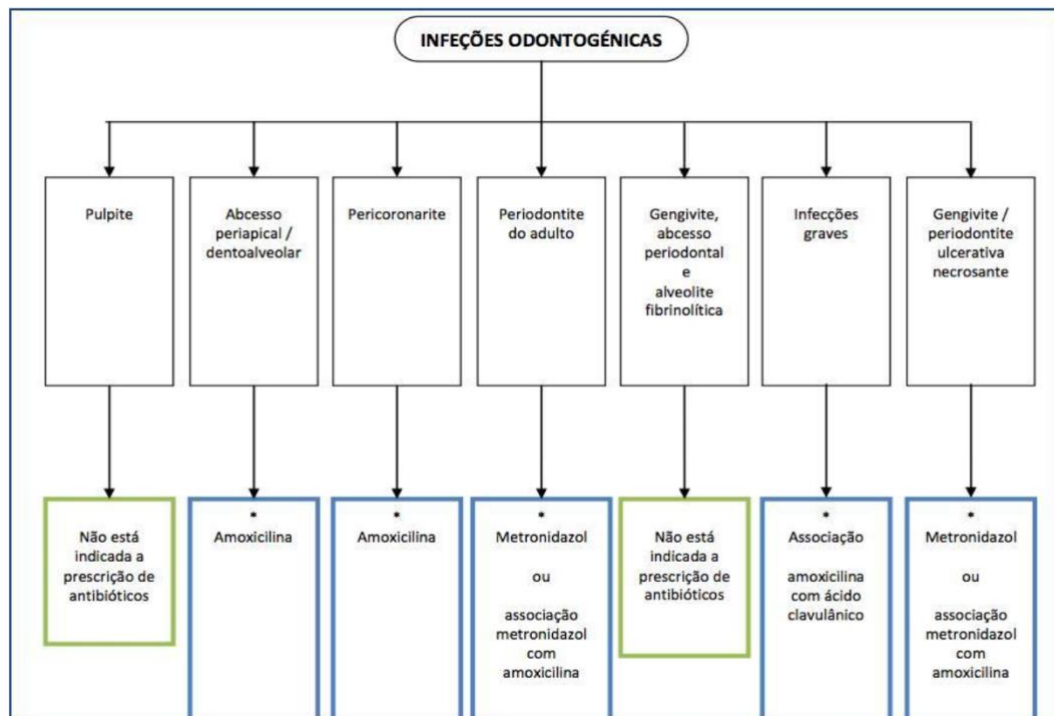


Figura II _Infeções odontogénicas e antibióticos (Adaptado da norma da DGS, 2011).

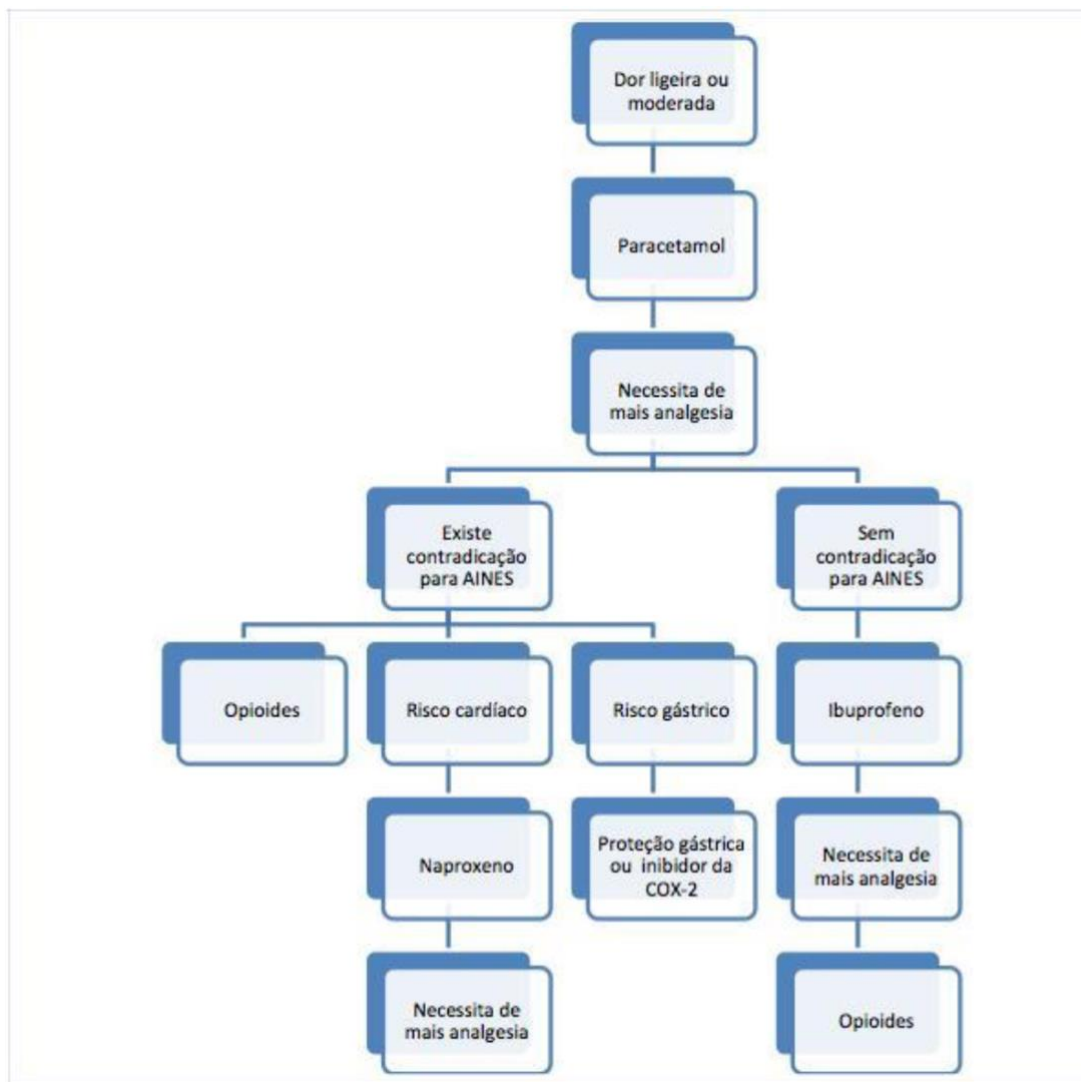


Figura III_ Prescrição de um regime analgésico (Adaptado da norma da DGS, 2011).

2.4.1.2 _ Infecções Orofaciais

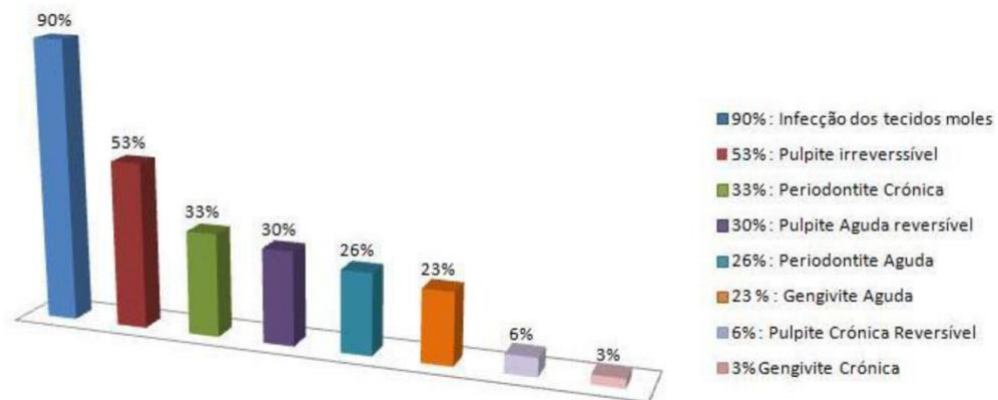


Figura IV_ Prescrição (%) de antibióticos nas patologias orais
(Adaptado de Gour et al., 2013)

A infecção orodentária resulta de diferentes tipos de lesão, dependendo da localização da infecção e do tipo de tecido envolvido. As infecções podem ser causadas por bactérias aeróbias Gram Positivo, algumas bactérias aeróbias Gram-Negativo e diversas bactérias anaeróbias Gram-Positivo e Gram-negativo (Gour et al, 2013).

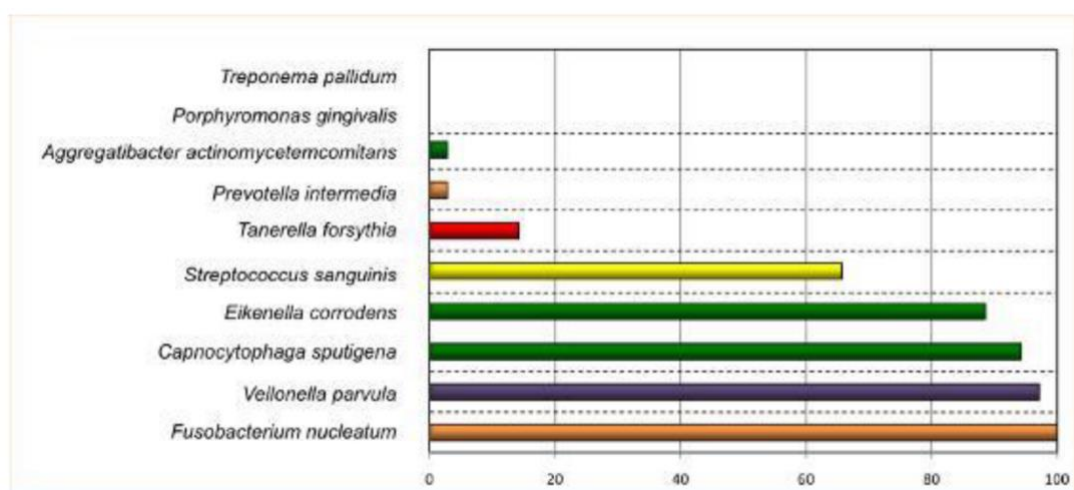


Figura V_ Microorganismos (%) causadores das patologias orais
(Adaptado de Eberhard et al., 2013)

2.4.1.2 a) Antibióticos

Os antibióticos são amplamente prescritos na prática clínica em Medicina Dentária. As classificações dos antibióticos são úteis por permitirem uniformizar o conhecimento e utilizar uma linguagem universal comum.

É habitual classificar os antimicrobianos, de acordo com o seu mecanismo de ação, efeito terapêutico e classificação farmacológica.

Classificação antimicrobiana

De acordo com o espectro de atividade sobre os vários microrganismos (Gram positivos, Gram negativos, aneróbios e aeróbios), os antibióticos denominam-se de **espectro estreito**, de **espectro largo**, e de **espectro amplo** (Eberhard et al., 2013).

Classificação Terapêutica

Classifica os antibióticos em bactericidas, quando provocam diretamente a morte dos microrganismos, e bacteriostáticos, quando impedem o crescimento e multiplicação das bactérias, sendo necessário a contribuição das células de defesa do hospedeiro (fagócitos) para eliminá-las. (Ver Fig VI_Revista Ciência Hoje, 2009)

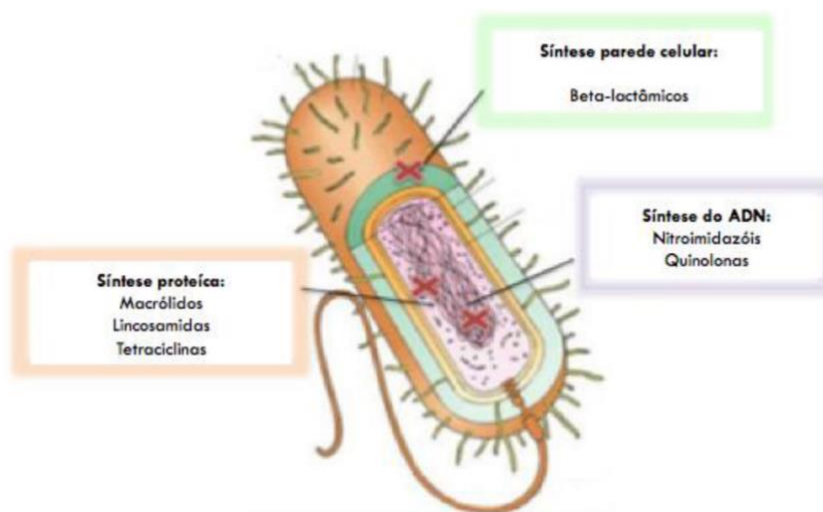


Figura VI_ Mecanismo de ação dos antibióticos
(Adaptado de Revista Ciência Hoje, 2009).

Classificação Farmacológica

Divide os antibióticos em classes, grupos ou famílias e subgrupos, de acordo com a sua composição química, características e propriedades farmacológicas (ver Tabela I)

Tabela I_ Classificação farmacológica dos antibióticos (Adaptado do livro Terapêutica nas Infecções Orais_Almeida A. 2008)

ANTIBIÓTICOS						
Classe	Beta-Lactâmicos					
Grupos	Penicilinas	Inibidores das beta-lactamases		Carbapenemos	Monobactamos	Cefalosporinas
Sub-grupos	Penicilinas naturais	Ácido Clavulânico		Imipenem	Aztreonam	Cefalosporinas de 1 ^a , 2 ^a , 3 ^a e 4 ^a geração
	Penicilinas resistentes às penicilinasases	Sulbactam	Tazobactam	Meropenem		Cefalosproinas orais
Classe	Não Beta-Lactâmicos					
Grupos	Macrólidos	Lincosamidos	Aminoglicosídeos	Tetraciclinas	Nitroimidazóis	Quinolonas
Sub-Grupos	Eritromicina Espiramicina Josamicina Miocamicina Roxitromicina Claritromicina Azitromicina	Lincomicina Clindamicina	Estreptomicina Gentamicina Netilmicina Tobramicina Canamicina Amicacina	Oxitetraciclina Clorotetraciclina Minociclina Doxiciclina Rolitetraciclina Metaciclina	Metronidazol Tinidazol Seconidazol Ornidazol Sertaconazol	Ciprofloxacina Enoxacina Lonefloxacina Norfloxacina Pefloxacina Ofloxacina Rosoxacina

O tratamento dentário e cirúrgico não deve ser substituído por antibióticos, dado que as intervenções cirúrgicas tais como a endodontia e a drenagem de abscessos, podem eliminar a necessidade de recorrer ao antibiótico.

O antibiótico ideal para eliminar uma infeção deve reunir as seguintes características (Almeida A. 2008):

- atividade contra as bactérias envolvidas;
- Posologias e parâmetros farmacocinéticos adequados;
- elevada difusão;
- penetração;
- tolerância.

Os antibióticos prescritos devem possuir um **espectro estreito** porque têm menores efeitos adversos menores a nível do trato gastrointestinal, ou seja, os de **largo espectro** poderão estar associados a maiores perturbações gastrointestinais e ao desenvolvimento de resistências (Almeida A. 2008)

Estima-se que o fármaco mais prescrito para as infeções orodentárias, tais como o abscesso periapical e/ou dentoalveolar, a gengivite, a periodontite e a pericoronarite seja a Amoxicilina com Ácido Clavulânico. Outros antibióticos são o metronidazol, em associação com a amoxicilina, a ciprofloxacina, associada ao metronidazol, a clindamicina, as tetraciclinas, a ciprofloxacina, as cefalosporinas e a azitromicina (Almeida A. 2008).

Tabela II_ antibióticos e respectiva utilização clínico-dentária
(Adaptado de Palmer et al., 2000; Bergdahl e Hedström, 2004; Dar-Odeh et al., 2008; DGS, 2011)

Antibiótico	Patologia
Amoxicilina	Após Exodontia, na Celulite, na Periodontite grave e nos Abscessos periapical e dentoalveolar
Amoxicilina com Àc. Clavulânico	Após Exodontia, na Periodontite e na Gengivostomatite ulcerativa aguda
Metronidazol Metronidazol com Amoxicilina	Após Exodontia, na Periodontite, na Pericoronite, na Celulite, na Gengivite e na Gengivostomatite ulcerativa aguda
Azitromicina e Clindamicina	Na Periodontite, nos Abscessos periapical e dentoalveolar, na Gengivostomatite ulcerativa aguda
Ciprofloxacina	Na Periodontite
Doxiciclina e Minociclina	Na Gengivite e na Periodontite crónica
Cefalexima, Cefadroxil Cefaclor, Cefuroxima Terapêutica 2ª linha	Infecções dentárias

A amoxicilina pertence ao grupo dos antibióticos beta-lactâmicos, do grupo das Aminopenicilinas, com um grupo de hidroxilo que permite uma melhor absorção por via oral, é indicada, de um modo geral, para o tratamento de todas as infecções da cavidade oral. Este grupo não é resistente a quase todos os estafilococos produtores de beta-lactamases mas se for associada ao ácido clavulânico, este composto vai conferir-lhe resistência à maioria das beta-lactamases e o espectro de ação desta associação fica alargado e inclui, para além de cocos Gram positivos, presentes no abscesso dentoalveolar e periapical, na periodontite, na pericoronarite, também bactérias Gram-negativas como o *Haemophilus Influenzae* e várias estirpes de *E.Coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* e *Shigella* (Almeida A. 2008).

EFEITOS ADVERSOS DOS ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÂMICOS

Os beta-lactâmicos são antibióticos praticamente atóxicos para o homem, por atuarem em constituintes das paredes das células procarióticas bacterianas, que não existem nas células eucarióticas dos mamíferos (Almeida A. 2008).

As ações adversas mais graves são as reações alérgicas

Penicilinas

As moléculas de penicilina não são por si só antigénio, mas atuam como haptenos ligando-se covalentemente a proteínas do hospedeiro formando conjugados altamente imunogénicos que podem desencadear reações alérgicas imediatas ou retardadas.

O fator antigénico determinante parece ser a fração penicilóica formada após abertura do anel beta-lactâmico.

Não há evidência que existem diferenças entre as penicilinas em termos de capacidade para desencadear alergia. O que está demonstrado é que a frequência de tais reações está de certa forma dependente da via de administração usada (máxima por via parentérica e mínima por via oral).

As reações alérgicas podem manifestar-se logo após a primeira toma ou durante o tratamento sob a forma de:

Erupção cutânea fruste com desaparecimento espontâneo;

Perturbações digestivas (náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia);

Crises esternotatórias;

Conjuntivite, lacremejo;

Tosse;

Formas mais graves de erupções urticariformes com febre e tumefação articular.

No entanto, a forma de alergia potencialmente fatal é **o choque anafilático** que se manifesta por edema da laringe, broncospasmo, dispneia, vasodilatação periférica com hipotensão arterial e colapso cardiocirculatório.

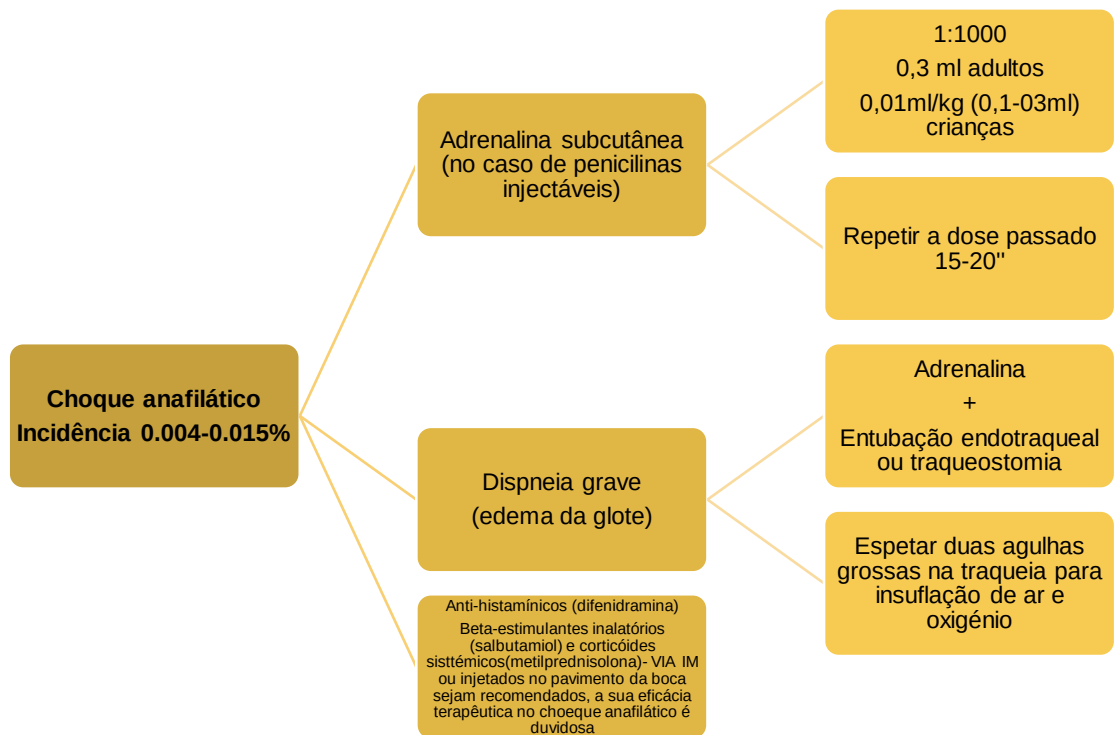


Figura VII_ Abordagem clínica no caso de um choque anafilático com a administração de penicilina (Adaptado do livro Terapêutica nas Infecções Orais_Almeida A. 2008)

As reações alérgicas induzidas pelas penicilinas são cruzadas com os outros antibióticos da classe dos beta-lactâmicos. São as penicilinas naturais e a ampicilina injetáveis que provocam mais reações alérgicas.

A frequência das reações é menor com as penicilinas semi-sintéticas do que as com as penicilinas naturais injetáveis.

A alergia à penicilina, embora mais frequente nos pacientes com predisposição alérgica (asmáticos), pode estar presente em **3-5%** da população geral e em cerca de **10%** dos indivíduos que receberam penicilina anteriormente.

Quase sempre as reações graves surgem de imediato ou dentro de 15 minutos após a administração do fármaco e **2-3% das reações alérgicas à penicilina podem pôr a vida em risco** (Almeida, A. 2008).

A administração parentérica de penicilina deve, por isso, fazer-se numa unidade de saúde, onde haja meios de reanimação ao dispor e pessoas que os saibam usar. O doente deve ficar 30-60 minutos em observação após a injeção e caso tenha uma reação suspeita de alergia deve permanecer por um período de 4-6 horas (Almeida A. 2008).

Existem também reações alérgicas ao excipiente da penicilina (procaína) de ação prolongada, menos graves que a alergia à penicilina, sendo necessário distinguir ambas as situações por terem um prognóstico e tratamento diferente.

O quadro clínico resultante de uma injeção e.v. acidental de uma penicilina depósito é muito grave. Esta reação é conhecida como **Síndrome de Hoigné** e é caracterizada pelo aparecimento de vertigens, diplopia, alucinações, parestesias, taquicardia, sensação de morte iminente e perda de consciência, mas sem colapso vascular periférico (ao contrário do que sucede no choque anafilático) (Almeida, A. 2008).

A fisiopatologia da síndrome deve-se à formação de microêmbolos nos capilares e as manifestações desaparecem ao fim de 15-30 minutos. A administração de penicilinas por via endovenosa pode originar também flebite e tromboflebite.

Quando se administram doses elevadas de penicilina, sob a forma de sais sódicos ou potássicos, podem surgir desequilíbrios electrolíticos que têm que ser considerados nos doentes com disfunção cardíaca ou renal.

Outra reação adversa das penicilinas é o aparecimento de nefrite intersticial, que pode aparecer com qualquer antibiótico deste grupo, mas é mais frequente com a meticilina e a ampicilina.

Manifestações sanguíneas são raras, mas pode surgir anemia hemolítica (penicilina G), granulocitopenia e diátese hemorrágica (piperacilina). Manifestações de hepatite medicamentosa são raras.

A toxicidade no sistema nervoso central surge apenas quando se utilizam doses muito elevadas e tratamento prolongado e manifesta-se por espasmos e convulsões. A penicilina G- clemizol em doses elevadas por provocar sedação e ativação de focos temporais nos doentes epilépticos.

Tabela III_Doses recomendadas de Amoxicilina e Ácido clavulânico (Adaptado Caramona et al., 2013).

PO: Via oral; bid: 2xdia; tid: 3xdia; Duração de tratamento: 8 dias; * Situação de cirurgia: 1h antes da intervenção cirúrgica ou exodontia

Bactericidas	Via de administração	Doses (mg)
Amoxicilina*	PO	250 mg a 500 mg (tid) 1 g (bid) Infecções graves: 3 g (bid) Crianças: 2-5 anos: 750 mg (bid) <10 anos: 1,5 g (bid) Inf. graves: 1,5 g (bid)
Amoxicilina + Ácido Clavulânico Dosagens: 500mg Amoxicilina + 125 mg Ácido Clavulânico 875 mg Amoxicilina + 125 mg Ácido Clavulânico	PO	250 a 500 mg (tid) Crianças: < 6 anos: 125 mg (tid) 6-12 anos: 250 mg (tid)

A amoxicilina associada ao ácido clavulânico é prescrita com frequência em Medicina Dentária, e é recomendada para os tipos de infecção bacteriana oral. Esta associação tem como reações adversas, náuseas, erupções cutâneas e diarreia.

A incidência de diarreia, disfunção hepática e língua negra é maior quando são administradas doses mais elevadas de ácido clavulânico. Esta associação é metabolizada essencialmente por via hepática, logo está contraindicada em doentes com insuficiência hepática.

Cefalosporinas

As principais reações adversas das cefalosporinas administradas por via oral, à semelhança das aminopenicilinas, são náuseas, vômitos e diarreia. De forma idêntica à dos outros antibióticos administrados por via oral, a diarreia deve-se à ação química direta sobre a mucosa intestinal, à destruição das enzimas responsáveis pela absorção digestiva e alteração no equilíbrio da microflora do cólon. A mais grave das reações adversas no aparelho digestivo é a colite pseudomembranosa causada sobretudo pela clindamicina, mas que também pode ser observada em doentes tratados com aminopenicilinas, cefalosporinas e outros antibióticos.

Existe reação cruzada de alergia cruzada entre as cefalosporinas e as penicilinas, calculando-se que cerca de **10%** dos doentes com alergia às penicilinas desenvolvem também hipersensibilidade às cefalosporinas. As reações alérgicas provocadas pelas cefalosporinas não ultrapassam os **5%** e habitualmente são menos graves que as reações às penicilinas (Almeida A. 2008).



Figura VIII_ Esquema exemplificativo das principais reações adversas causadas por administração de Cefalosporinas (Almeida, A. 2008)

Interações medicamentosas dos antibióticos Beta-Lactâmicos

O tratamento com fármacos antimicrobianos, com exceção das doses únicas usadas na profilaxia da endocardite bacteriana, é normalmente mais prolongado do que outras classes de fármacos utilizadas em Medicina Dentária, o que por si só aumenta o risco de interações medicamentosas e RAM.

Interações Farmacológicas (Almeida A. 2008)

Interações entre antibióticos Beta-lactâmicos e Anticoagulantes orais

Os anticoagulantes orais (ACO) são amplamente utilizados para o tratamento e prevenção de acidentes tromboembólicos. Estes fármacos exercem a sua função ao atuarem como antagonistas da vitamina K, impedindo por isso a atividade biológica pró-coagulante dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K (II, VII, IX, X).

Os antibióticos beta-lactâmicos com grande afinidade de ligação às proteínas plasmáticas podem deslocar outros fármacos tais como os anticoagulantes cumarínicos, potenciando o seu efeito, com risco de hemorragia.

A penicilina G tem um tempo de semi-vida inferior a 1 hora. Para aumentar o seu tempo de semi-vida, associa-se o probenecide que vai bloquear a excreção tubular renal desta penicilinae prolongar a permanência em circulação.

As aminopenicilinas, quando administradas *per os*, interferem com absorção dos anticoncepcionais orais (pílula), o que deve de ser considerado nas mulheres em idade fértil a tomar anovulatórios.

Nos doentes que tomam alopurinol para o alívio da gota se tiverem que tratar uma infeção aminopenicilinas, podem sentir um eritema cutâneo semelhante ao da alergia, o que não contraindica o seu uso futuro, desde que os fármacos não sejam tomados em simultâneo.

As cefalosporinas, quando administradas com álcool, podem provocar reações do tipo dissulfiram (rash cutâneo, náuseas e vômitos, desconforto generalizado).

Os fármacos da classe dos anticoagulantes orais são propensos a interações medicamentosas. Sabe-se que os antibióticos podem aumentar o efeito anticoagulante dos AC cumarínicos, como a varfarina e o acenocumarol. (Penning-Van Beest, Koerselman & Herings, 2007)

Os mecanismos pelos quais os ACOs são suscetíveis a interações resultam da combinação de três propriedades:

- - Elevada ligação a proteínas plasmáticas;
- - Metabolismo dependente do citocromo P450;

- - Margem terapêutica estreita. (HershH, Pinto & Moore, 2007)

Os antibióticos aumentam o risco de hemorragia nestes pacientes, uma vez que provocam alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. As interações farmacocinéticas passam pela alteração do metabolismo das cumarinas, bem como a sua deslocação das proteínas plasmáticas. As alterações farmacodinâmicas podem ocorrer como resultado da deficiência de vitamina K, secundária à eliminação da flora bacteriana intestinal, ou como inibição direta da síntese de fatores de coagulação resultando num *International Normalized Ratio* (INR) alterado. (Penning-Van Beest, Koerselman & Herings, 2007; Lane, Zeringue & Macdonald, 2014).

Scully & Wolff (2002) e Penning-Van Beest, Koerselman & Herings (2007), referem que a amoxicilina, seja isoladamente ou mesmo associada ao ácido clavulânico, aumenta o risco de hemorragia pós-operatória, bem como a ocorrência de hemorragias longe do local da cirurgia (estômago, cérebro). Os antibióticos beta-lactâmicos que são largamente usados em Medicina Dentária podem comprometer o efeito dos ACOs.

Interações entre os antibióticos Beta-Lactâmicos e os anti-hipertensores

A prescrição de antibióticos do grupo dos macrólidos (ex: eritromicina) com espectro de ação sobre bactérias gram-positivas, está contraindicada nos pacientes a fazer terapêutica com bloqueadores dos canais de cálcio, porque correm o risco de bloqueio neuromuscular e consequente paralisia do diafragma e paragem respiratória. Nestes doentes deve ser prescrito um beta-lactâmico que cobre o mesmo espectro de ação dos macrólidos (Hersh & Moore, 2008).

Interações entre os antibióticos Beta-Lactâmicos e os anti-diabéticos Orais (ADO)

A Diabetes Mellitus afeta mais de 350 milhões de pessoas no mundo (Tornio, Niemi, Neuvonem & Backman, 2012). A diabetes tipo II é a mais prevalente em todas as faixas etárias, maioritariamente hereditária, mas também pode ser relacionada com o estilo de vida. A diabetes tipo I é mais comum nas camadas mais jovens embora se possa manifestar em qualquer altura (Koganti, Sreenivas, Kumar, & Shankar, 2012).

As interações fármaco-fármaco, relacionadas com os ADO estão normalmente relacionadas com a farmacodinamia, onde podem ver os seus efeitos aumentados ou diminuídos (Tornio, Niemi, Neuvonem, & Backman, 2012).

A terapêutica farmacológica da hiperglicémia na diabetes tipo II é normalmente iniciada com ADO em regime de monoterapia e a metformina é o fármaco de primeira escolha e o mais usado em todo o mundo (Tornio, Niemi, Neuvonem, & Backman, 2012)

Os antibióticos do grupo das fluoroquinolonas podem alterar os níveis de glucose no sangue, alterações essas que apresentam uma incidência mais elevada do que inicialmente se pensava (Tragni, et al. 2013).

Um estudo feito em 2013 por Chou, Wang, Chang, Lee, Shau & Lau demonstrou haver um risco elevado de disglucémias (hiper/hipoglicémia) em pacientes diabéticos quando faziam terapêutica com antibióticos do grupo das fluoroquinolonas. As fluoroquinolonas parecem causar hipoglicémia por aumento da libertação de insulina, devido ao bloqueio dos canais de potássio sensíveis ao ATP nas células pancreáticas beta, de um modo similar às sulfonilureias. O mecanismo biológico envolvido no surgimento de hiperglicemia permanece indefinido. Poderá ser devido a diminuição dos grânulos secretórios nas células pancreáticas beta, com consequente diminuição dos níveis séricos de insulina.

Os investigadores escolheram uma amostra de pacientes diabéticos a quem eram administrados antibióticos do grupo das fluoroquinolonas, e dois grupos de controlo a quem eram administrados macrólidos ou cefalosporinas, uma vez que não estão descritas interações entre estes e os ADO, a amostra era de 78433 pacientes.

O estudo demonstrou que as fluoroquinolonas apresentam um maior risco de hiperglicémia e hipoglicémia do que os macrólidos e as cefalosporinas, e que o risco variava conforme o tipo de quinolona (moxifloxacina>levofloxacina>ciprofloxacina).

Apesar de a ciprofloxacina ser o antibiótico que apresenta menor número de episódios de disglucémias, de acordo com Chou, Wang, Chang, Lee, Shau & Lau (2013), o seu risco deve ser considerado uma vez que de acordo com a Norma 064/2011 da Direção Geral de Saúde (2011) sobre a prescrição de antibióticos em Medicina Dentária, é um dos antibióticos mais comuns no tratamento de infeções odontogénicas.

De um modo geral, todas as classes de antibióticos podem ser utilizados no paciente diabético, com exceção das fluoroquinolonas. (Chou, Wang, Chang, Lee, Shau, & Lau, 2013).

Interações Microbiológicas (Almeida, A. 2008)

Existe potenciação do efeito terapêutico quando se associam beta-lactâmicos com aminoglicosídeos (bactericidas) porque os beta-lactâmicos perfuram as paredes bacterianas, permitindo a penetração dos aminoglicosídeos.

Há uma diminuição do efeito terapêutico quando se associam beta-lactâmicos (bactericidas) com antibióticos bacteriostáticos (ex: tetracilinas), pois a supressão da multiplicação bacteriana pelo bacteriostático impede a ação do bactericida, que só atua na parede bacteriana se ela estiver a multiplicar-se.

Os doentes com mononucleose infecciosa desenvolvem um quadro de erupção cutânea quando tomam aminopenicilinas. Não se trata, no entanto, de um fenómeno alérgico, mas sim de uma interação medicamentosa com o citomegalovírus, não havendo, portanto, contraindicação para a sua utilização futura.

Os antibióticos quando são administrados por tempo prolongado e principalmente se são de largo espectro, podem conduzir ao desenvolvimento de superinfecções potencialmente fatais causadas por bactérias não suscetíveis ou por fungos. Calcula-se em cerca de **1%** dos doentes há ocorrência de super-infecções associadas à utilização de penicilinas.

Interações Físico-Químicas (Almeida.A, 2008)

A estomatite observada, por vezes, durante a administração de antibióticos deve-se à ação química direta do fármaco sobre a mucosa ou a candidíase oral provocada pelo desequilíbrio da flora da cavidade oral.

Também as náuseas e os vômitos, provocados pelas aminopenicilinas e as cefalosporinas orais, resultam da ação tóxica dos antibióticos ou dos sais que os veiculam sobre a mucosa gastro-duodenal, a par da disbiose intestinal.

Antibióticos Beta-Lactâmicos existentes em Portugal utilizados no tratamento das infeções orais. O quadro seguinte resume os principais antibióticos beta-lactâmicos existentes em Portugal que são utilizados no tratamento das infeções orais.

Tabela IV_ Antibióticos Beta-Lactâmicos (Adaptado do livro Terapêutica nas Infeções Orais_Almeida A. 2008)

Antibióticos Beta Lactâmicos	NOMES GENÉRICOS
Penicilinas solúveis	Penicilina G Sódica (1 000 000 UI) Penicilina G potássica (1 000 000 UI)
Penicilinas depósito associadas a Penicilinas solúveis	Penicilina G-Benzatínica (600 000 UI) Penicilina G-Procaína (300 000 UI) Penicilina G- Potássica (300 000 UI) Penicilina G- Clemizol (400 000 UI) Penicilina G- sódica (200 000 UI)
Penicilinas depósito de ação prolongada	Penicilina Benzatínica
Penicilinas penicilinases resistentes	Flucloxacilina
Aminopenicilinas	Flucloxacina Ampicilina Bacampicilina Amoxicilina Amoxicilina/Ác. Clavulânico Piperacilina/Tazobactam

Carbapenemos	Imipenem
	Meropenem
Monobactams	Aztreonam
Cefalosporinas orais de 1ª geração	Cefalexina
	Cefadroxil
	Cefradina
Cefalosporinas orais de 2ª geração	Cefatrizina
	Cefaclor
	Cefuroxima
Cefalosporinas orais de 3ª geração	Ceprozil
	Cefixima
	Ceftibuteno
	Cefetamet Pivoxil

**Tabela V_ Resumo das Interações Medicamentosas vs Beta_Lactâmicos
(Almeida A, 2008)**

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA	ACIDO ETACRÍNICO	Álcool	ANTICOAGULANTES	ANTICONCEPCIONAIS	CILASTANINA	PROBENECIDE	FUROSEMIDA	GENTAMICINA	METRONIZADOL	ALPURINOL
Penicilina						+		+	+	
Aminopenicilinas				+		+		+	+	+
Imipenem					+	+		+		
Cefalosporinas	+	+	+			+	+	+		

Antibióticos Não Beta-Lactâmicos (Almeida, A. 2008)

Interações dos Antibióticos Não Beta-lactâmicos (Almeida, A.2008)

Os fármacos circulam na corrente sanguínea na forma livre, única forma que pode exercer a sua ação terapêutica, e ligados às proteínas plasmáticas (albumina, globulinas), sem atividade nos locais de ação. A afinidade e capacidade de ligação dos antibióticos às proteínas plasmáticas podem competir com outros fármacos em

circulação que estão ligados às proteínas, deslocando-os e aumentar a sua concentração na forma livre (forma ativa), o que pode provocar toxicidade, principalmente quando a dose terapêutica do fármaco é próxima da dose tóxica (anticoagulantes, digitálicos).

Este risco está aumentado nos doentes com hipoproteïnemia (insuficientes hepáticos) nos doentes com déficit de eliminação dos fármacos (insuficientes renais) e nos doentes polimedicados (idosos). Existem interações medicamentosas dos antibióticos não beta-lactâmicos com outros fármacos que podem modificar a sua ação terapêutica e potenciar os seus efeitos tóxicos.

Antibióticos Não Beta-Lactâmicos mais utilizados na Prescrição Médico-dentária

Metronidazol

Segundo Munksgaard (2001), o metronidazol é indicado para infeções provocadas por anaeróbios e pertence ao grupo dos nitroimidazóis. Em determinadas patologias como é o caso da gengivite aguda, gengivoestomatite ulcerativa aguda, abscessos dentoalveolares, celulite da face de origem dentária e em casos de periodontite grave, é recomendado em associação com a amoxicilina, pois impedirá a progressão da doença atingindo concentrações elevadas no tecido gengival (Winkel et al., 2001; Ellison, 2009; DGS, 2011).

Reações adversas do metronidazol

As reações adversas mais frequentes são (Gour et al., 2013): náuseas, vômitos, anorexia, epigastralgias, alterações do paladar, erupções cutâneas e urticária, urina escura, cefaleias, vertigens e ataxia, neuropatia periférica e convulsões epileptiformes. Quanto às interações fármaco-fármaco, inibe o metabolismo da fenitoína e dos anticoagulantes orais causando o aumento das concentrações plasmáticas destes e risco elevado de toxicidade. As concentrações de metronidazol encontram-se inibidas com a administração de fenobarbital e de cimetidina, comprometendo a sua eficácia terapêutica. A administração de etanol com o metronidazol pode provocar o aparecimento de reações do tipo dissulfiram (Dar-Odeh et al., 2008; Caramona et al., 2013).

Interações de antibióticos Não Beta-Lactâmicos com anti-hipertensores

Os principais mecanismos de interação que ocorrem com estes fármacos estão relacionados com a competição pela ligação às proteínas plasmáticas, bem como a capacidade que alguns destes apresentam na inibição do citocromo-P450, resultando em ambas as situações num aumento dos níveis plasmáticos dos fármacos, tornando-se tanto mais perigoso quanto mais estreita for a margem terapêutica. (Bergamaschi et al., 2007)

Os macrólidos, como a eritromicina e a claritromicina interferem com fármacos anti-hipertensores como a nifedipina, a felodipina, verapamil e possivelmente outros bloqueadores dos canais de cálcio, levando a uma acumulação de substrato por inibição da CYP3A4, que vai aumentar o seu efeito anti-hipertensor, o que pode resultar numa severa hipotensão severa e edema. A azitromicina, dentro dos macrólidos, é o fármaco que apresenta menor potencial interativo, por ser apenas um fraco inibidor da enzima CYP3A4 (Hersh & Moore, 2008)

Interações dos antibióticos com antipsicóticos

Os antipsicóticos são a base do tratamento de desordens psicóticas, como a esquizofrenia. (ZumBrunnen & Jann, 1998)

O tratamento da esquizofrenia é substancialmente afetado pelo processo de envelhecimento. Alterações na sensibilidade aos fármacos, relacionada normalmente com a diminuição da capacidade de metabolização de fármacos (psicotrópicos e outros), a presença de comorbilidades, a probabilidade aumentada de interações medicamentosas e de efeitos adversos decorrentes do tratamento, são fatores a considerar. (Sajatovic, Madhusoodanan & Buckley, 2000)

Os antipsicóticos podem ser divididos de acordo com a sua estrutura molecular em antipsicóticos tricíclicos (nos quais se incluem duas classes de agentes: as fenotiazinas e os tioxantenos) ou heterocíclicos, composto por um grupo heterógeno de fármacos. (Silva P. S., 2006)

Outros autores dividem os antipsicóticos em, convencionais, típicos ou de 1a geração, e atípicos ou de 2a geração. (Sajatovic, Madhusoodanan & Buckley, 2000; Direção Geral de Saúde, 2011)

A divisão entre os antipsicóticos típicos e atípicos não é clara, mas baseia-se principalmente na atividade para os recetores dopaminérgicos D2, bem como a maior ou menor probabilidade de provocarem efeitos extrapiramidais (distonia aguda, parkinsonismo, discinésia tardia). (Infarmed, 2010)

Os antipsicóticos típicos apresentam elevada afinidade para os recetores D2 e, por isso, maior probabilidade de causar efeitos extrapiramidais graves. (Infarmed, 2010)
Os antipsicóticos atípicos apresentam menor afinidade para os recetores D2, e maior afinidade para os recetores serotoninérgicos e noradrenérgicos, tendo por isso menor capacidade de provocar efeitos extrapiramidais (Infarmed, 2010).

Como a maioria das interações medicamentosas que envolvem o citocromo-P450, estas são mais relevantes clinicamente quando o fármaco é administrado por via oral e possui um metabolismo de primeira passagem elevado. Quanto mais tempo estiver o paciente a tomar o fármaco substrato, o fármaco inibidor, ou ambos, maior o risco de uma interação clinicamente significativa (Hersh & Moore, 2008).

A ciprofloxacina (fluoroquinolona) e a eritromicina (macrólido) são inibidores da isoenzima CYP1A2, logo podem reduzir a biotransformação e aumentar os níveis plasmáticos de fármacos que utilizam esta isoenzima como substrato (Hersh & Moore, 2008).

Os antipsicóticos clozapina e haloperidol são substratos da CYP1A2. Quando tomados concomitantemente com a ciprofloxacina ou a eritromicina, estes antibióticos podem levar a uma acumulação do substrato e consequente aumento da atividade anticolinérgica e antidopaminérgica dos antipsicóticos, podendo ocorrer como consequência:

- (1) xerostomia;
- (2) obstipação;
- (3) sedação;
- (4) taquicárdia;
- (5) efeitos extrapiramidais;
- (6) hipotensão ortostática;

(7) baixa adesão ao tratamento relacionada com os efeitos secundários, facto importante uma vez que a população geriátrica por si só já apresenta níveis baixos de adesão às terapêuticas (Hersh & Moore, 2008).

Outros antibióticos que não pertençam ao grupo dos macrólidos ou das fluoroquinolonas não apresentam interações com os antipsicóticos (INFARMED, 2011; Hersh & Moore, 2008).

Reações adversas da ciprofloxacina

Para Ramu e Padmanabhan (2012), a ciprofloxacina é uma alternativa aos fármacos de primeira linha, inibe a enzima indispensável à replicação e transcrição do ADN bacteriano, a ADN girase, e o seu espectro de ação abrange microorganismos Gram-positivo e Gram-negativo. Esta fluoroquinolona está indicada para as infeções orodentárias devido à penetração fácil e rápida no tecido periodontal e fluído gengival, eficaz na erradicação da periodontite (Ramu e Padmanabhan, 2012).

Segundo Caramona et al., (2013) as reações adversas podem ser: alterações gastrointestinais, erupções cutâneas e prurido, artralgias, mialgias, eosinofilia, leucopénia, trombocitopénia, hematúria, insónias, confusão mental, convulsões, alucinações e depressão. Deve reduzir-se não só o número de medicamentos como também a dose destes em doentes com insuficiência renal grave.

A ciprofloxacina reduz as concentrações séricas da fenitoína (Caramona et al., 2013).

Indicações/ Reações adversas da Clindamicina

De acordo com Kaczmarzyk et al (2007) a clindamicina é uma lincosamida prescrita no tratamento de abscessos, devido a uma elevada penetração nos tecidos e fluídos. Outros autores como Vera e Centelles (2007) e Dar-Odeh et al (2008), recomendam este antibiótico quando não se pode tratar o doente com uma penicilina ou um macrólido, e em periodontites onde estão presentes microrganismos como *Pepstreptococcus*, *Estafilococos*, bactérias aneróbias. *Estreptococos* beta-hemolíticos. A clindamicina deve ser prescrita com cuidado porque pode causar colite pseudomembranosa como resultado do crescimento excessivo da *Clostridium difficile*. Os efeitos adversos são: náuseas, vômitos, diarreia, disfunção hepática, neutropenia, agranulocitose, eosinofilia e trombocitopénia. Está contraindicada na gravidez e

aleitamento, em doentes hepáticos e a dose deve ser reduzida em insuficientes renais. Esta lincosamida potencia o efeito dos bloqueadores neuromusculares.

Tabela VI_ Antibióticos Não Beta-Lactâmicos (Adaptado do livro Terapêutica nas Infecções Orais_Almeida A. 2008)

Antibióticos Não Beta Lactâmicos	NOMES GENÉRICOS
Macrólidos	Eritromicina
	Espiramicina
	Josamicina
	Miocamicina
	Claritromicina
	Roxitromicina
	Azitromicina
Lincosamidos	Clindamicina
Aminoglicosídeos	Gentamicina
	Netilmicina
	Tobramicina

Tetraciclinas	Clorotetraciclina
	Doxiciclina
Nitroimidazóis	Metronidazol
	Tinidazol
	Secnidazol
Quinolonas	Ciprofloxacina
	Enoxacina
	Lomefloxacina
	Norfloxacina
	Pefloxacina
	Ofloxacina
	Rosaxacina

Tabela VII_ Adaptação das Interações Medicamentosas dos AB Não Beta_Lactâmicos (Almeida,A. 2008)

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA	ERITROMICINA	ESPIRAMICINA	CLARITROMICINA	ROXITROMICINA	AZITROMICINA	CINDAMICINA	TETRACICLINAS	GENTAMICINA	METRONIZADOL	QUINOLONAS
Ácido etacrínico								+		
Álcool				+			+		+	
Antotericina B								+		
Antiácido							+			+
Anticoagulantes	+	+	+	+			+			+
Astemizol	+	+	+	+	+					
Barbitúricos							+		+	
Bloqueantes neuromusculares						+				
Carbamazepina	+	+	+		+		+			
cimetidina										
Ciclosporina	+		+	+	+			+		
Cisplatina								+		
Clindamicina	+	+	+	+	+					
Digoxina	+	+	+	+	+					
Fenitoína							+		+	
Ferro							+			+
Furosemida								+		
Gentamicina									+	
Lidocaína	+									
Metronidazol	+	+	+	+	+	+				
Nifedipina	+									
Teofilina	+		+							+
Terfenadina	+	+	+	+	+	+				
Toxina botulínica								+		
Vancomicina								+		
Losartan	+									

2.4.1.1_ Dor Orofacial

Analgésicos (opióides e não opióides);

Anti-inflamatórios (esteróides e não esteróides)

Reações adversas

“A dor facial pode ser classificada, quanto à sua duração, em aguda e crônica. A dor aguda tem início recente e duração provavelmente limitada, inclui a dor operatória, enquanto que a dor crônica é uma dor prolongada no tempo, habitualmente mais de três meses” (DGS, 2011, p.1-2). A dor facial pode ter origem odontogénica, neurovascular, miofacial e neuropática (Fernandes, 2006; DGS, 2011; Ahmad e Saad, 2012).

Os analgésicos dividem-se em: opióides e não opióides. Os analgésicos não opióides, que incluem o paracetamol e os anti-inflamatórios não esteróides e esteróides, são

fármacos que atuam na síntese das prostaglandinas, enquanto que os analgésicos opiáceos, atuam nos receptores específicos para os opiáceos (DGS, 2011). Os analgésicos são prescritos de acordo com o tipo de dor associada (Fernandes, 2006; Bobbio Abad et al., 2011)

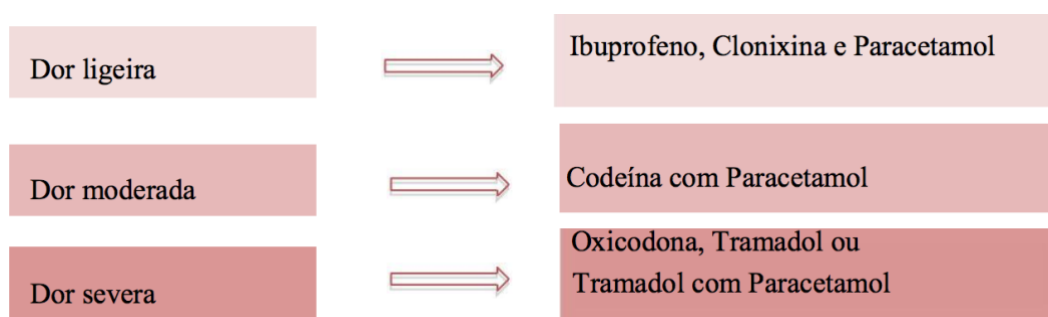


Figura IX_ Analgésicos recomendados no tratamento da dor (Adaptado de Bobbio Abad et al. (2011)).

2.4.1.2b) AINE'S

De acordo com Bobbio Abad et al. (2011), os anti-inflamatórios não esteróides são fármacos que possuem efeito analgésico, antipirético e anti-inflamatório, mas nem todos os AINE'S manifestam do mesmo modo os três tipos de ação. Praticamente todos são analgésicos e antipiréticos, contudo o seu grau de ação anti-inflamatória varia com a dose. Na prática da Medicina Dentária, os anti-inflamatórios não esteróides podem ser prescritos juntamente com os antibióticos, complementado-se no tratamento de uma dada infeção em que estão presentes a inflamação e a dor. A maioria dos fármacos deste grupo não é recomendado em crianças, com exceção do paracetamol (Jaunay et al., 2000).

Segundo Heir et al. (2011), a dor dentária aguda ou crónica, é resultante de um processo patológico, em que existe agressão dos tecidos da cavidade oral, como no abscesso periapical, na pulpite, na exodontia e até mesmo numa intervenção cirúrgica, situações estas em que os AINE's são recomendados. Têm como mecanismo de ação interferir com a metabolização do ácido araquidónico (May et al. 2001): o ácido araquidónico é sintetizado a partir dos fosfolípidos das membranas celulares, por ação das fosfolípases é metabolizado pelas cicloxigenases e pelas lipoxigenases, originando prostaglandinas (PG) e leucotrienos. Os AINE'S inibem as enzimas cicloxigenases (COX), bloqueando a produção central e periférica das

prostaglandinas, impedindo a sua síntese e a sua função exercida na homeostase e na resposta inflamatória (Fernandes, 2006; DGS, 2011).

Os AINE'S possuem efeito analgésico nas situações dolorosas, dor pós-operatória, dor dentária, dor de origem muscular e vascular, dismenorreia, dor pós-parto, devido ao facto de inibirem a produção de prostaglandinas, causando a redução da síntese de adenosina monofosfato cíclico (AMP cíclico). Por outro lado, como foi referido anteriormente, o AINE'S inibe as COX, favorecendo a metabolização do ácido araquidónico pelas lipoxigenases (Vane e Botting, 1998; Fernandes, 2006; Hamza e Dionne, 2009).

As PG da série E são pirogénicas, originando o aumento da temperatura corporal, existindo uma adaptação dos mecanismos de perda e produção de calor, de modo a manter essa temperatura. Os AINE'S são considerados antipiréticos porque inibem todas as PG incluindo as da série E, reajustam a temperatura corporal para valores normais, e os mecanismos de termorregulação atuam de modo a reduzir a temperatura corporal, por aumento da perda de calor (Vane e Botting, 1998; Fernandes, 2006; Hamza e Dionne, 2009).

Este grupo terapêutico tem utilização frequente em Medicina Dentária, nomeadamente nos abscessos periapicais, na pulpíte e na exodontia. Segundo May et al. (2001) existem vários fármacos nesta classe terapêutica: o diclofenac, o ibuprofeno, o naproxeno, a nimesulida, o piroxicam, o meloxicam, a clonixina e o paracetamol.

Os efeitos adversos são nomeadamente gastrointestinais e neurológicos, como dispepsia, azia, perda de apetite, dores abdominais, náuseas, diarreia e tonturas (Caramona et al., 2013). Para Mehra et al. (2013), os derivados do ácido propiónico são o ibuprofeno e o naproxeno, utilizados em situação de exodontia e dor aguda. Estes fármacos inibem reversivelmente as cicloxigenases. Podem induzir desconforto abdominal, obstipação, diarreia, azia, tonturas, estomatite, cefaleias e sonolência (Caramona et al., 2013).

Os oxicams piroxicam e meloxicam, são AINE'S eficazes na dor dentária pós-operatória. Como efeitos adversos, ambos apresentam efeitos no trato gastrointestinal e neurológicos. (Caramona et al., 2013)

Interação dos AINE's entre Anticoagulantes orais

A varfarina é um anticoagulante oral com uma margem terapêutica estreita, e possui características farmacocinéticas únicas, particularmente uma elevadíssima ligação às proteínas plasmáticas ($\geq 99\%$) e parcial inativação metabólica parcial (pré-hepática e hepática) pela isoenzima CYP2C9. A ligação às proteínas plasmáticas torna este fármaco particularmente sensível a interações medicamentosas com os AINE's, como ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno e celecoxib, uma vez que eles próprios também apresentam uma forte ligação às proteínas plasmáticas de $\approx 99\%$ podendo por isso quebrar a ligação das proteínas à varfarina. (HershH, Pinto & Moore, 2007)

Supondo que a ligação da varfarina às proteínas plasmáticas passava a 97%, isso significaria que 3% ficava livre no plasma, que embora possa parecer pouco, representa o triplo de da dose do fármaco livre no plasma, o que aumenta grandemente o risco de hemorragia GI, ou outros tipos de hemorragias como epistaxis e hemorragia gengival. (HershH, Pinto & Moore, 2007)

Como alternativa terapêutica aos AINE's no controlo da dor, em pacientes hipocoagulados, o fármaco de 1a escolha é o paracetamol. (Direção Geral de Saúde, 2011)

Embora o paracetamol apresente pouca, ou nenhuma atividade anti-inflamatória, é uma hipótese terapêutica viável para estes pacientes. (Felpel, 1997)

Interação dos AINE's com Anti-hipertensores

Estima-se que Portugal seja um dos países da Europa com maior número de pacientes hipertensos. Enquanto que a média global é de 40%, em Portugal os números chegam aos 41,9%. (Uva, Vitorino, Roquette, Machado & Dias, 2014)

O potencial de interações entre AINE's e anti-hipertensores é elevado. Pensa-se que o número de pacientes a realizar tratamentos com AINE's para a artrite e simultaneamente anti-hipertensores, nos EUA seja aproximadamente de 12 milhões, quando a este número se juntam AINE's utilizados com outros fins, o número de pacientes a fazer ambas as medicações sobe para os 20 milhões (Ruoff, 1998).

De acordo com Elliot, (2006) os AINE's são provavelmente o grupo de fármacos que mais aumenta a tensão arterial na população dos EUA. A maioria das pessoas que

usam estes fármacos para a artrite e para controlo da dor, já têm uma idade mais avançada o que vai aumentar o risco de hipertensão arterial.

Hilmer, Mclachlan, & Le Couteur, 2007, afirmam que em pacientes com mais de 70 anos, após realizarem terapêutica com AINE, apresentavam uma probabilidade 1,7 vezes maior de ter que fazer terapêutica anti-hipertensiva após realizarem terapêutica com AINE's.

Quase todas as classes de anti-hipertensores, com exceção dos bloqueadores dos canais de cálcio, exercem a sua ação total ou parcialmente através de mecanismos mediados por PG. Os AINE's, ao interferirem com a sua síntese, podem limitar a capacidade inerente dos anti-hipertensores controlarem a tensão arterial. (Ruoff, 1998; Khatchadourian, Moreno-Hay & de Leeuw, 2014).

Tanto a COX-1 como a COX-2 desempenham um papel importante na homeostase renal pela produção de PG vasodilatadoras que aumentam a perfusão renal, e subsequente excreção de água e sódio. (Hersh & Moore, 2008)

Embora os mecanismos pelos quais os AINE's aumentam a tensão arterial não sejam claros, é provável que a diminuição na perfusão intra-renal pela inibição das PG causada pelos AINE's seja a razão principal para justificar esse aumento. (Khatchadourian, Moreno-Hay & de Leeuw, 2014; Elliot, 2006)

Elliot, 2006, refere que muitas entidades recomendam a não utilização ou utilização esporádica de AINE's em pacientes hipertensos, sendo o paracetamol o fármaco de primeira escolha, por não possuir efeitos renais, apesar das suas limitações no controlo da dor de origem inflamatória.

O estudo realizado por Gnjidic & Johnell, (2013), confirma também que o paracetamol é o fármaco de primeira linha, mas nos casos em que o controlo da dor não seja efetivo, os AINE's podem ser utilizados, mas começando com a dose mínima eficaz e durante o menor tempo possível.

Interações dos AINE's com Anti-diabéticos orais

Na literatura não se encontram descritos efeitos adversos ou interações clinicamente relevantes entre os AINE e os ADO. (Stockley & Sweetman, Antidiabetics, 2010), no entanto, a eliminação de ADO está dependente da função renal, logo, fármacos que comprometam essa função podem provocar uma

acumulação destes e consequentemente acidose láctica e hipoglicémia. Esta possibilidade deve ser tida em consideração aquando da prescrição de AINE's (Tornio, Niemi, Neuvonem & Backman, 2012; Stockley, 2012).

Interações dos AINE's com Antidepressivos

Os antidepressivos são divididos de acordo com o seu mecanismo de ação em:

Inibidores da MAO;

Inibidores da captação de neurotransmissores nos quais se incluem:

- a) Antidepressivos tricíclicos;
- b) Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS);
- c) Inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina;
- d) Inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina e serotonina;
- e) Inibidores da recaptção da dopamina.
- f) Outros antidepressivos. (Matos, da Silva, & da Silva, 2006)

A etiologia das complicações gastrointestinais induzidas por AINE's (e.g. hemorragias e úlceras), está relacionada com a diminuição das prostaglandinas protetoras da mucosa gástrica, o que aumenta a predisposição à erosão, e a um decréscimo na síntese de tromboxano A2 e consequente diminuição na agregação plaquetária (Mort, Aparasu & Baer, 2006).

Pouco se sabe sobre os mecanismos e efeitos dos ISRS a nível gastrointestinal, acredita-se que podem estar relacionados com a inibição da recaptção de serotonina pelas plaquetas, que não conseguindo sintetizar, estão dependentes do mecanismo de recaptção, diminuído em pacientes a realizar terapêutica com ISRS, o que em teoria leva a uma diminuição na agregação plaquetária e aumento do tempo de hemorragia (Mort, Aparasu & Baer, 2006).

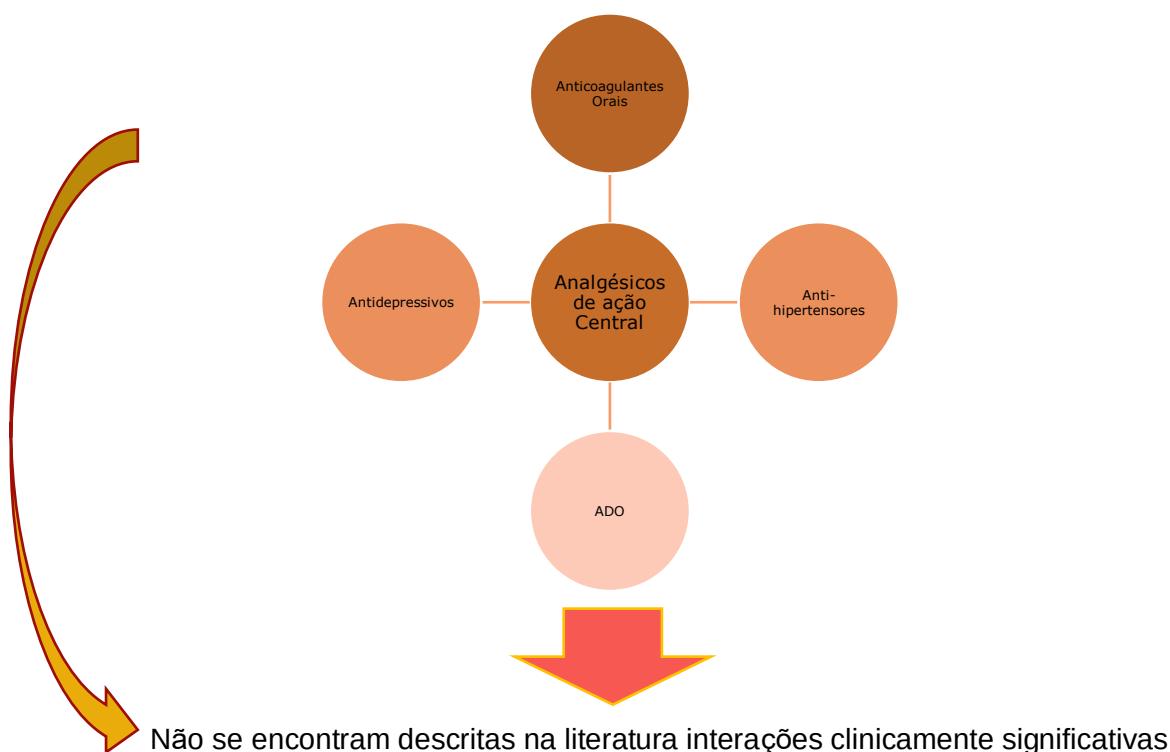
Há uma preocupação recente no que diz respeito ao uso concomitante de AINE's e ISRS, uma vez que se sabe que estes antidepressivos podem provocar danos a nível gastrointestinal, que podem ser acentuados com o uso prolongado de AINE. Quando a terapêutica com AINE's não excede os 3-5 dias o risco é baixo, com a devida exceção para os pacientes com história prévia de úlceras ou alterações na mucosa gástrica (Becker, 2011). De acordo com um estudo feito por Hersh & Moore

em 2008, nos 10 anos anteriores à publicação do seu artigo, foram reportados inúmeros episódios de hemorragias *minor*, como epistaxis, hemorragia gengival e formação de hematomas. Os autores recomendam precaução aos médicos dentistas com atividade direcionada para a cirurgia e periodontologia, uma vez que também são conhecidos vários casos de hemorragia pós-operatória aumentada em pacientes a fazer AINE's/ISRS.

Embora esteja ainda pouco estudado, pensa-se que outro fator envolvido na interação dos AINE's /ISRS seja a capacidade que determinados fármacos deste grupo possuem de inibir o metabolismo do diclofenac, ibuprofeno e naproxeno, uma vez que têm como substrato a mesma isoenzima CYP2C9 (Hersh & Moore, 2008)

As *guidelines* terapêuticas da *American Geriatrics Society* (AGS) dizem que o paracetamol é o fármaco de 1ª linha no tratamento da dor persistente, de intensidade ligeira a moderada no paciente geriátrico. A AGS recomenda fortemente que em pacientes a realizar terapêutica com ISRS, a prescrição de AINE's deve ser feita com precaução. De um modo geral a terapêutica com AINE deve ser evitada nesta faixa etária, com a sua recomendação apenas nos casos em que outras abordagens terapêuticas mais seguras não sejam eficazes (Gloth, 2011).

2.4.1.2 c) Interações com analgésicos de ação central



O uso concomitante de analgésicos opióides e antidepressivos tricíclicos é normalmente bem tolerado, no entanto, são conhecidos vários casos de letargia, sedação e depressão respiratória (Stockley & Sweetman, 2010).

O tramadol deve ser usado com precaução uma vez que há o risco de induzir convulsões, bem como causar o síndrome serotoninérgico (Stockley & Sweetman, 2010).

Embora a evidência científica sugira que na maioria dos casos o uso de antidepressivos tricíclicos decorra sem complicações, deve ter-se em consideração que ambas as classes de fármacos provocam depressão do SNC, e o seu uso concomitante pode provocar também obstipação severa, retenção urinária e delírio (Stockley & Sweetman, 2010; Oral and Dental Expert Group, 2012).

Analgésicos de ação central /Antipsicóticos

Os antipsicóticos do grupo das fenotiazinas podem aumentar o efeito hipotensivo e depressor central dos opióides (sedação, depressão respiratória e cardiovascular) (Stockley & Sweetman, 2010).

A maioria destes efeitos secundários é observado aquando do uso de opióides potentes como a morfina, oximorfona, fentanil, etc. (Stockley & Sweetman, 2010)

Segundo Hamza e Dionne (2009), a clonixina é recomendada na dor ligeira a moderada e utilizada em situações de inflamação e em diversos tratamentos dentários. A sua ação é predominantemente analgésica (Caramona et al., 2013).

Como reações adversas pode originar, pirose, náuseas, vômitos e sonolência. Está contraindicada na gravidez, na úlcera péptica e nos indivíduos com insuficiência renal (Caramona et al., 2013).

Por último o acetaminofeno (paracetamol) tem ação analgésica e antipirética. Devido à sua boa tolerabilidade é utilizado por muitos médicos dentistas no controlo da dor dentária pós-operatória. Por vezes apresentam reações cutâneas alérgicas e em caso de sobredosagem ou uso crónico, apresentam hepatotoxicidade e nefrotoxicidade. Em crianças, a dose administrar de paracetamol depende da idade e do peso corporal (Caramona et al., 2013).

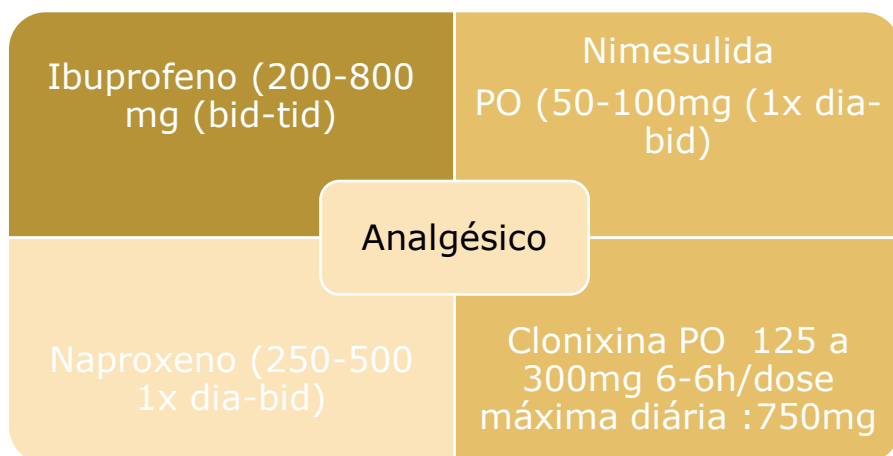


Figura X_ Doses recomendadas (Adaptado de DGS, 2011; Heir et al., 2011; Caramona et al., 2013).

2.4.1.3 Intervenções clínico-dentárias

Anestésicos locais

Os anestésicos locais, são fármacos frequentemente utilizados na prática clínica, com finalidade de promover o alívio da dor induzida numa dada intervenção dentária. A utilização desta classe terapêutica tem como objetivo controlar a dor numa zona localizada no organismo ou da sua aplicação local na gengiva, nos casos de exodontia e/ou outras intervenções dentárias. Bloqueiam reversivelmente a condução nervosa, promovendo a perda de sensibilidade numa determinada área, bloqueando assim os potenciais de ação de forma reversível em todas as membranas excitáveis (Fernandes, 2006; Figueiredo, 2009).

Os parâmetros farmacológicos que determinam a técnica anestésica segundo Wannmacher e Ferreira (2007) são: a duração de efeito, o procedimento cirúrgico, as condições do paciente, o domínio da técnica pelo profissional de saúde, a escolha do fármaco, e por último, a natureza, localização e duração do procedimento.

A dose do anestésico local varia e depende da região a ser anestesiada, assim como da vascularização do tecido, do procedimento a ser realizado, da tolerância do doente e da técnica anestésica, logo, deve ser administrada a menor dose necessária para produzir uma anestesia eficaz. A dose máxima recomendada para cada anestésico local é calculada de acordo com o peso corporal do paciente e ainda, há que ter atenção quando é administrado em crianças, idosos ou doentes debilitados (Fernandes, 2006). Segundo Fernandes (2006) e Figueiredo (2009) existem vários tipos de anestesia local: tópica ou superficial, epidural, infiltrativa, raquidiana, troncular

e intravenosa. Na prática clínica as mais utilizadas são a tópica ou superficial e a infiltrativa, a primeira é administrada localmente na pele ou nas mucosas, afetando as terminações nervosas e a última é administrada no tecido subcutâneo e submucosa, de modo atuar nas fibras sensitivas da pele e submucosa assim como nas terminações nervosas.

Em relação às reações adversas os anestésicos locais bloqueiam a condução nervosa no local da administração, interferem em qualquer órgão onde ocorra transmissão ou condução de impulsos (ex: coração) (Fernandes, 2006; Caramona et al., 2013).

Numa intervenção médico-dentária os anestésicos locais mais utilizados são (Haas, 2002b; Fernandes, 2006): **a lidocaína, a mepivacaína, a bupivacaína e a articaína.**

Nesta classe terapêutica existem dois tipos de anestésicos locais, de tipo éster e do tipo amida. Do tipo éster, temos a oxibuprocaína, administrada pela via subcutânea e é recomendada quando o paciente é alérgico aos anestésicos locais do tipo amida. Este fármaco proporciona uma anestesia pulpar muito curta, cerca de cinco minutos, e tem um início de ação demorado, cerca de dez minutos (Fernandes, 2006; Caramona et al., 2013).

A tetracaína, é considerada a mais potente do tipo éster, é rapidamente absorvida pelas mucosas devido à sua elevada solubilidade, pode causar toxicidade a nível sistémico. Apenas disponível para uso tópico, pode ser utilizada isoladamente ou com outros anestésicos locais, como a lidocaína (Wannmacher e Ferreira, 2007). A benzocaína, pode ser utilizada isoladamente ou com outros anestésicos locais na anestesia de superfície (altamente tóxica se for administrada por infiltração-destruição do tronco nervioso). Em Medicina dentária é utilizada como anestésico de superfície devido à sua baixa toxicidade nas mucosas, é útil e segura de administrar em grandes superfícies da cavidade oral (Fernandes, 2006; Wannmacher e Ferreira, 2007).

A lidocaína é o anestésico local mais utilizado, está disponível em preparações anestésicas locais para injeção, na concentração de 2% e 3% e com ou sem vasoconstrictor, enquanto que para preparações de uso tópico está disponível nas concentrações de 2 a 10%. As preparações que contêm 2% de lidocaína e uma determinada proporção de vasoconstrictor, são recomendadas para anestesia

infiltrativa. Possui um rápido início de ação, dois a três minutos, e 45 a 60 minutos de anestesia pulpar (Malamed et al., 2000; Fernandes, 2006). Este anestésico tópico é eficaz quando utilizado nos tecidos moles não queratinizados, pode ser aplicada também previamente a injeções intra-orais e no tratamento sintomático de lesões dolorosas da mucosa oral, como as ulcerações. A prilocaína tem ação vasodilatadora mínima, de distribuição mais rápida, logo menor toxicidade sistêmica. Existe disponível numa concentração de 3% e 4%, com ou sem vasoconstritor. A preparação anestésica de uso tópico contém uma mistura eutética de prilocaína e lidocaína, numa concentração de 5% (Fernandes, 2006; Wannmacher e Ferreira, 2007).

Em Medicina Dentária, a preparação anestésica local de prilocaína com vasoconstritor, é uma alternativa à preparação de lidocaína com vasoconstritor, caso esta esteja contraindicada. Como anestésico, a prilocaína, numa anestesia pulpar, começa a anestesiar cerca de quatro minutos e tem uma duração de dez minutos. A mepivacaína é um anestésico local com menor capacidade de vasodilatação, as preparações disponíveis são de 2% e 3%, com ou sem o vasoconstritor. Este anestésico é eficaz quando comparado com o anterior, induz uma anestesia pulpar de cerca de trinta minutos (Fernandes, 2006; Wannmacher e Ferreira, 2007; Caramona et al., 2013).

A articaína existe numa preparação de 4%, com ou sem vasoconstritor. Este anestésico local difunde-se facilmente a partir do local de aplicação, através da infiltração maxilar e mandibular, induz anestesia do palato e pulpar dos dentes mandibulares (Malamed et al., 2000; Fernandes, 2006; Miranda et al., 2009).

A bupivacaína é considerada um anestésico local de longa duração, encontra-se disponível em concentrações de 0,25% a 0,75%, aplicada isoladamente ou com vasoconstritor. Este anestésico permite a obtenção de insensibilidade dolorosa sem bloqueio motor, indicada para o tratamento da dor pós-operatória de procedimentos dentários, como a remoção de dentes inclusos. A anestesia pulpar tem uma latência de cerca de cinco minutos e dura entre 1,5 a 2 horas, sendo que nos tecidos moles o seu efeito pode durar de seis a oito horas. A dose máxima recomendada é de 1,3 mg/kg (Fernandes, 2006; Haas, 2002b).

A ropivacaína está disponível numa concentração de 0,2% a 1%. Os efeitos adversos são maioritariamente depressão cardiovasculares e crises convulsiva (Caramona et al., 2013).

Os anestésicos locais injetáveis possuem alguma ação vasodilatadora que pode ser contrariada pela adição conjunta de vasoconstritores (Fernandes, 2006; Wannmacher e Ferreira, 2007)

Os vasoconstritores adicionados às preparações de anestésicos locais têm como ação (Fernandes, 2006; Figueiredo, 2009) permitir uma utilização de doses mais reduzidas do anestésico local para obtenção do efeito desejado e redução da absorção das substâncias ativas adicionadas, isto é:

- A difusão para a corrente sanguínea será mais lenta e gradual, prolongando a duração da anestesia;
- O fármaco permanecerá no local de aplicação durante mais tempo e numa concentração mais elevada, logo maior duração de ação. Segundo Haas (2002b) a substância vasoconstritora mais utilizada nas preparações anestésicas na prática clínica de Medicina Dentária, é uma substância simpaticomimética, a adrenalina.

Toxina Botulínica e/ou ácido hialurónico

De acordo com o que foi transcrito a partir da Ordem dos Médicos Dentistas do [Regulamento da OMD n.º 1007/2021](#), publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 238, de 10 de dezembro de 2021, uma competência setorial em medicina dentária, surge a necessidade de colocar esta questão:

A vertente estética está inerente à prática da medicina dentária pelo impacto que representa no quadro do resultado final da intervenção clínica.

A administração da toxina botulínica na terapêutica orofacial é valiosa, nomeadamente na correção do sorriso gengival, na inversão das comissuras labiais, na correção de sorrisos assimétricos ou paralisias. O ácido hialurónico injetável destina-se a preencher defeitos dérmicos, aumentar volumes localizados e hidratar a pele. Tem sido muito utilizado por médicos dentistas nos preenchimentos ou correções volumétricas labiais, na reconstrução do terço médio, tão importante na sustentação do terço, no reposicionamento do mento, entre muitas outras aplicações.

A aplicação de ácido hialurónico tem ganho um papel muito importante também na miomodelação facial, de maior importância para equilibrar grupos musculares que suportam o sorriso dos nossos pacientes. A aplicação deste preenchedor junto, sobre ou abaixo do músculo, tem-se revelado uma técnica reconhecida cientificamente, no controlo da atividade muscular, das assimetrias e das paralisias faciais. Por conseguinte, estamos capazes de complementar a reabilitação intraoral com o balanço da atividade muscular extra-oral.

O médico dentista é um profissional de saúde habilitado à prática de todos os atos que sejam necessários ou adequados à prevenção, de diagnóstico e tratamento de anomalias e doenças dos dentes, da boca, mas não só. Também dos maxilares e das estruturas e tecidos anexos, no que se refere ao aparelho estomatognático.

A liberdade de juízo clínico, de diagnóstico e de terapêutica são direitos do médico dentista, que não pode ser coartados no exercício independente e autónomo da profissão.

Por conseguinte, em medicina dentária não se verifica a utilização de procedimentos de forma indiscriminada e sem justificação clínica em doentes.

O médico dentista, capacitado para a área da harmonização orofacial, sabe utilizar de forma adequada os procedimentos, produtos e dispositivos médicos, garantindo uma utilização segura e eficaz dos mesmos.” (30-08-2022)

2.5_Diagnóstico e Causalidade (Infarmed, 2011)

É difícil determinar se um evento clínico adverso é uma RAM ou causado por uma doença (exteriorização do nexo de causalidade), pelo que se o doente se encontra sob terapêutica medicamentosa o diagnóstico diferencial deve sempre incluir a possibilidade de uma RAM. Os sinais gerados são avaliados para testar a hipótese gerada, procurando ao mesmo tempo estabelecer uma relação causal.

Numa primeira fase, as reações adversas devem ser detetadas e notificadas. Os princípios de diagnóstico de reações adversas não diferem dos usados para diagnóstico de doenças causadas por outros fatores, tais como agentes físicos ou microbianos. O processo de diagnóstico segue os passos habituais, considerando a história clínica do doente, o exame físico, a realização das investigações necessárias e acompanhamento no tempo dos eventos descritos. Para tal avalia-se o início do evento adverso, excluem-se outras causas, identifica-se o medicamento suspeito com base na plausibilidade farmacológica ou por exclusão de outros medicamentos, procede-se à retirada do medicamento e a uma possível reexposição ao mesmo. Todas estas etapas são princípios aplicáveis subjacentes ao diagnóstico e estabelecimento da causalidade de reações adversas.

Segundo Shakir existem vários critérios que devem ser considerados na avaliação da causalidade, sendo os principais:

- avaliação da relação temporal entre o medicamento
- reação adversa descrita
- características clínicas e patológicas do evento descrito
- plausibilidade farmacológica
- informações existentes sobre reações adversas ao medicamento
- terapia do doente e as doenças associadas

Uma reação adversa é a consequência de um fator principal que a determina, nomeadamente o fármaco, e ao mesmo tempo de outros fatores secundários, que atuando em conjunto facilitam o seu desenvolvimento e simultaneamente dificultam o estabelecimento de uma relação causal. Frequentemente, a decisão da responsabilidade de um medicamento para uma determinada reação adversa, é tomada com base na evidência clínica por parte do médico assistente. No entanto, existem diferenças na forma como é analisada uma reação adversa e, para isso, foram desenvolvidos vários algoritmos, estruturados ou semiestruturados, que variam desde fichas simples, com ou sem pontuação, a questionários complexos com grande número de perguntas, para ajudar na determinação da causalidade da RAM de forma objetiva.

Um número relativamente grande de algoritmos de determinação da causalidade foi publicado ao longo do tempo como o de Jones, de Naranjo, de Yale, de Karch-Lasagna, de Begaud. Para determinação da causalidade podem ser utilizados também métodos de natureza *bayesiana*, ou método baseado nos critérios de Bradford-Hill ou outros métodos estatísticos/epidemiológicos. Contudo, entre os mais utilizados salientam-se os algoritmos de Naranjo, Karch-Lasagna e o desenvolvido pela OMS.

2.5.1_ Incidência das Reações Adversas (Infarmed, 2011)

Os estudos que utilizam dados clínicos são os mais adequados para determinar a incidência, porque: a) os dados das fichas clínicas podem ser utilizados para determinar a potencial associação, e até mesmo causal, entre uma doença e um determinado medicamento e b) as reações adversas que necessitem de hospitalização são bastante graves para serem consideradas uma responsabilidade para a sociedade.

Mesmo no caso dos ensaios clínicos, há obstáculos para determinação mais rigorosa da incidência e em muitos casos, os medicamentos não são reconhecidos como sendo responsáveis por provocar alguns sintomas ou doenças.

Vários estudos têm sido realizados para determinar a incidência das hospitalizações causadas por reações adversas. Os resultados destes estudos mostram que a incidência das RAM que levam ao internamento variam entre 1,8% e 12,8%.

Num estudo realizado em 18.820 doentes por Pirmohamed *et al.*, concluiu-se que 6,5% dos internamentos foram devido a RAM. A grande variedade dos resultados identificados na literatura pode ser devida à população incluída nos estudos, a qualidade e quantidade da informação clínica, às diferentes metodologias utilizadas e aos hábitos de prescrição médica. A incidência das hospitalizações causada por reações adversas, da morbilidade e da mortalidade devem ser determinadas a nível nacional.

No caso dos doentes hospitalizados, a incidência das reações adversas varia entre 1,5% e 20%. As reações adversas que prolongam a hospitalização, originam um aumento dos custos e causam desconforto ao doente. No entanto, a possibilidade de evitar as reações adversas em doentes hospitalizados pode ser superior,

especialmente em clínicas onde as prescrições são validadas por farmacêuticos clínicos. Um estudo realizado nos EUA concluiu que a despesa com medicamentos pode ser reduzida em 3,6 milhões de dólares se os farmacêuticos forem consultados para verificar as prescrições médicas.

Além dos danos causados aos doentes, as hospitalizações por motivo de reações adversas representam uma parte importante dos custos do sistema de saúde. Os custos diretos (hospitalização, medicamentos, procedimentos, profissionais de saúde), são mais fáceis de identificar e calcular no caso dos doentes hospitalizados, mas quando o doente tem alta, as despesas indiretas (transporte, refeições, aquisição de dispositivos especiais) são mais difíceis de controlar. Outros custos indiretos, como a baixa médica, a redução da produtividade no trabalho ou a reforma antecipada, estão menos estudados.

A mortalidade devido a doenças induzidas por medicamentos é um dos custos indiretos que foram estudados, por ser considerada um problema grave para a sociedade, especialmente nos casos em que poderia ser evitada. A revisão de Einarson mostra que a taxa média da mortalidade causada por RAM em doentes hospitalizados, aproxima-se de 5%. Este valor é 16 vezes superior à taxa de mortalidade para as hospitalizações devido a outras causas.

2.5.2- Evitabilidade das reações adversas (Infarmed, 2011)

A maioria das RAM são do tipo A, sendo consequências do efeito farmacológico dos medicamentos. São, portanto, previsíveis e evitáveis quando a prescrição médica e o acompanhamento do tratamento serão realizados cuidadosamente, tendo em consideração as propriedades farmacológicas dos medicamentos prescritos.

O estudo da evitabilidade das reações adversas e a determinação das causas dos erros médicos constituiu uma preocupação desde os anos 90 quando foi publicado o estudo *Harvard Medical Study Practice* (HMPS).

Os estudos demonstraram que a evitabilidade das RAM pode variar entre 8 e 73% e das RAM fatais entre 14-25% nos doentes hospitalizados.

2.5.3- Métodos utilizados para detetar e estudar os eventos adversos (Infarmed, 2011)

Os métodos utilizados na farmacovigilância podem ser classificados como:

-**métodos hipotéticos** (sistema de notificação espontâneo de reações adversas, análise de casos específicos, série de casos;

-**métodos PEM** - eventos relacionados com a prescrição médica, monitorização intensiva (estudos que utilizam bases de dados)

- **métodos de teste de hipótese** (estudos em bases de dados, estudos caso-controle, coorte, farmacoepidemiológicos).

Adicionalmente, os estudos de farmacovigilância podem ser classificados também em **estudos experimentais (ensaio clínico)** e **estudos observacionais**, estes últimos podem ser classificados em **estudos analíticos** (estudos de coorte e caso-controle) e **estudos descritivos**.

No âmbito da dissertação e da aplicabilidade do tema em apreço, na prática clínica diária de um médico dentista, focar-me-ei nos métodos hipotéticos, concretamente nas notificações espontâneas.

2.6- Sistema de Notificação Espontânea de Eventos Adversos

O principal objetivo do sistema de notificação espontânea é a deteção precoce dos sinais de eventos adversos novos, raros ou graves. Devido ao número reduzido de doentes incluídos nos ensaios clínicos, anteriores à autorização de introdução de um medicamento no mercado, os eventos adversos raros ou graves não são habitualmente detetados antes da autorização de comercialização. O sistema de notificação espontânea tem a vantagem de abranger um grande número de utentes (toda a população) e de medicamentos, sendo um método custo-efetivo de monitorização de segurança dos medicamentos. É um método gerador de hipóteses, que além de detetar os eventos adversos de medicamentos recentemente autorizados, monitoriza também a frequência de eventos anteriormente identificados e caracteriza a população com risco acrescido (crianças, idosos, grávidas) (Lexchin, J. 2006).

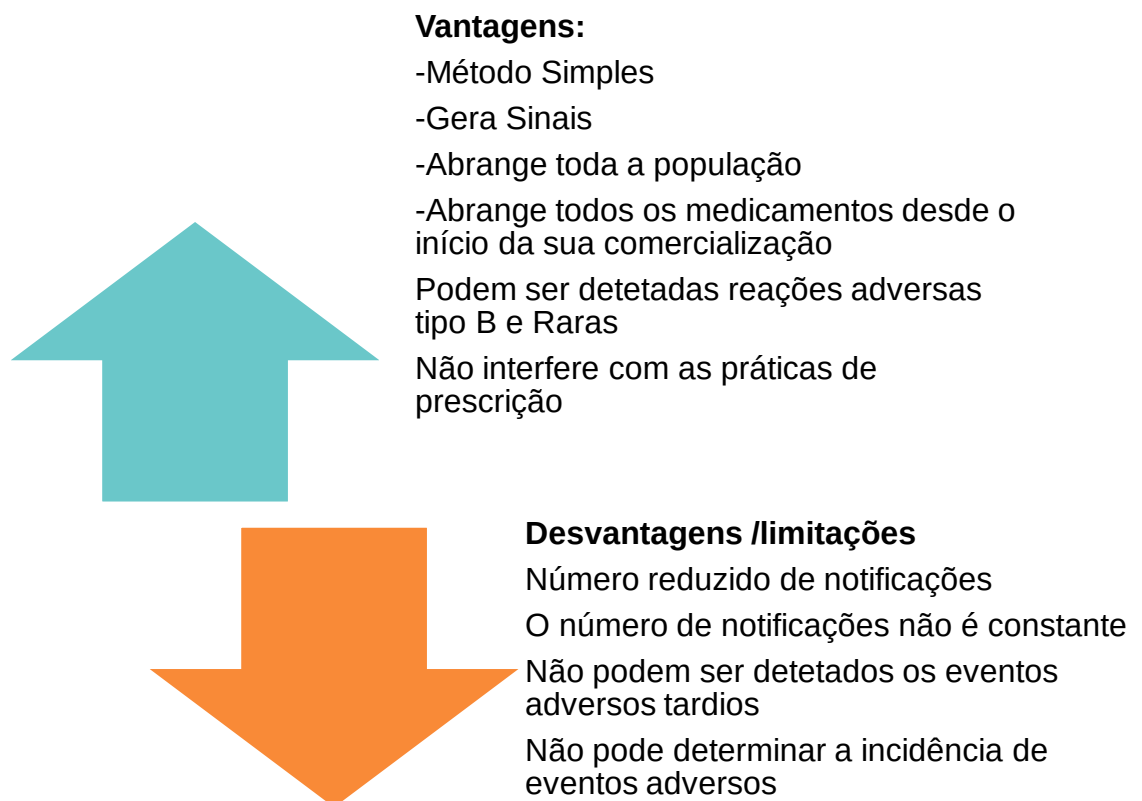


Figura XI_ As vantagens e as limitações do sistema de notificação espontâneo, adaptado de Lexchin J, 2006

A principal limitação de um sistema desta natureza é a subnotificação, realidade presente mesmo em países com sistemas de farmacovigilância robustos, como os de Reino Unido ou dos Estados Unidos da América. Uma revisão de 37 estudos que analisaram diferentes métodos de monitorização de eventos adversos, concluiu que a taxa de subnotificação é de aproximadamente 94%, sem uma diferença significativa entre o nível de notificação realizado por médicos especialistas e médicos de clínica geral (Lexchin J, 2006)

No entanto é preocupante o nível baixo de notificação mesmo para os eventos adversos graves, inclusive no caso de eventos adversos suspeitos de terem causado a morte dos doentes. Entre as razões pelas quais os médicos e também os médicos dentistas, não notificam os EAM sobressai a escassez de tempo, a priorização das atividades, a incerteza de que o medicamento é o responsável pelo evento adverso, a dificuldade em obter os formulários para notificação, a falta de compreensão acerca da importância e a finalidade do sistema de farmacovigilância, ou até mesmo o desconhecimento da existência de um sistema de notificação de eventos adversos.

2.6.1- Incentivar a Notificação Espontânea

Tendo em conta os motivos indicados para o nível reduzido de notificação, foram propostas por diversos autores soluções para estimular a notificação de EAM, tais como:

1) Definição clara das prioridades do Sistema de Farmacovigilância (EMA 2012):

- _ *Tipos de medicamentos*
- _ Eventos adversos graves
- _ Eventos adversos inesperados

2) Facilitar o acesso e o contato com os centros e funcionários dos centros de farmacovigilância (a nível nacional, regional, hospitalar) (EMA, 2012)

- _ Utilização da tecnologia (telefone, fax, e-mail, formulários web)
- _ Utilização de mensagens de promoção ou aviso para lembrar a importância da notificação
- _ Disponibilização dos formulários de notificação de EAM
- _ Incentivo para uma relação direta e interativa com funcionários envolvidos em farmacovigilância

3) Fornecer informações sobre os eventos adversos (EMA,2012)

- _ Existência de informações sobre EAM (fontes de documentação)
- _ Aconselhamento na deteção e determinação da causalidade do evento adverso suspeitado

4) Existência de informações de feedback ao nível hospitalar (quando aplicável) (EMA,2012)

- _ Relatórios periódicos sobre EAM notificados no hospital

_Relatórios periódicos de EAM que podem ocorrer em certos departamentos do hospital (medicina dentária hospitalar)

_Informações periódicas sobre os avisos relativos à ocorrência de EAM.

2.6.1.a) Geração e Investigação de um Sinal (OMS,2011)

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, um sinal ou um alerta representam a informação relatada sobre uma possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, sendo essa relação desconhecida ou parcialmente documentada antes de gerar o respetivo sinal. Normalmente, são necessárias mais notificações para gerar um sinal, dependendo da gravidade do evento adverso e da qualidade da informação.

2.7 Evolução do Sistema de Notificação Reações Adversas a Medicamentos na Europa e em Portugal (Infarmed, 2011)

A introdução do método de monitorização de reações adversas através de sistema de notificação de RAM foi imposta após a tragédia da talidomida. A Holanda foi o primeiro país a criar um centro de farmacovigilância em 1963, e em 1964 a Grã-Bretanha implementou o sistema de notificação de reações adversas através do "Yellow Card".

Desde então, na Europa, a maioria dos países implementou sistemas de notificação organizados de forma própria em cada país. Alguns países destacavam-se pela existência de sistemas de farmacovigilância especiais, que permitem a deteção e notificação precoce de reações adversas. Um exemplo é o sistema de Grã-Bretanha, que desde a introdução do Sistema de Notificação em 1964, onde o número de notificações alcançou um pico em 1990, manteve-se constante com cerca de 17.000 relatórios por ano. Uma importante particularidade importante do sistema de farmacovigilância da Grã-Bretanha reside na identificação dos medicamentos recém-aprovados com um triângulo preto, *black triangle drugs*, que incentiva os médicos a notificar todas as reações adversas a esses medicamentos nos primeiros dois anos após a autorização de comercialização. Este processo promove a deteção precoce de reações adversas e a delineação do perfil de segurança dos medicamentos novos. Além do sistema de notificação, na Grã-Bretanha existe o programa *Prescription Event Monitoring* (PEM) – monitorização de prescrições médicas, método com significado importante na monitorização pós-autorização de medicamentos, baseada na

centralização dos dados; deste modo podem ser identificadas, por exemplo, eventuais reações adversas ou alergias de que o utente é portador e foram já identificadas em outras consultas (OMS, 2011)

A França adotou, desde 1983, uma abordagem descentralizada para a monitorização da segurança de medicamentos. Os médicos e outros profissionais de saúde comunicam as reações adversas para os 31 Centros Regionais existentes nos Departamentos de Farmacologia e Toxicologia dos Hospitais Universitários, departamentos que funcionam como centros de informação sobre medicamentos. Deste 1986, ano em que foram criados estes centros regionais em França, foram iniciados mais de 195 estudos sobre as reações adversas, elaborados mais de 84 relatórios, dos quais saíram 46 alertas (sinais) a nível europeu. Os centros estão em estreita colaboração com os profissionais da área médica, prestando assistência e orientação para a deteção e gestão das reações adversas através da manutenção de um sistema interativo, baseado na resposta (Pierfitt, C. 1999)

Nos Estados Unidos também funciona um sistema de farmacovigilância considerado eficaz, baseado em 2 sistemas amplamente reconhecidos: 1) sistema de *MedWatch* onde podem ser notificadas todas as suspeitas de reações adversas e que recebe entre 200.000 e 300.000 notificações anuais de reações adversas; 2) *Adverse Event Reporting System (AERS)* implementado pela *Food and Drug Administration (FDA)*. Este sistema (AERS) está disponível *on-line* desde 1997 e integra tecnologias avançadas de avaliação da segurança de medicamentos baseada em *data-mining*.

O Sistema Nacional de Farmacovigilância foi criado em 1992, através do Despacho Normativo 107/92 que determina o estudo e análise da informação relativa a RAM notificadas pelos Profissionais de Saúde e pela Indústria Farmacêutica. Este sistema funcionou inicialmente no Centro de Estudos do Medicamento, tendo sido posteriormente, em 1993, integrado na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). Numa primeira fase, foi elaborada a versão da ficha de notificação de reações adversas dirigida à classe médica. Posteriormente, em 1995, foi desenvolvida a ficha roxa destinada à notificação por farmacêuticos. A ficha branca de notificação de RAM destinada aos enfermeiros só chegou em 1999. Atualmente, o sistema português de farmacovigilância é constituído por sete Unidades Regionais de Farmacovigilância e pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED, que coordena todo o Sistema Nacional de Farmacovigilância (INFARMED).

Em Outubro de 2013, Portugal iniciou a implementação da Diretiva da UE EMA/244682/2013, no que se refere à monitorização de um conjunto específico de medicamentos que necessitam de vigilância adicional. Esta situação ocorre quando os medicamentos contêm princípios ativos autorizados depois de 1 de Janeiro de 2011. Trata-se de medicamentos biológicos, medicamentos com autorização condicional ou que exigem estudos adicionais. Esta diretiva é imposta a todos os estados-membros da UE e os medicamentos são identificados por um triângulo preto invertido no Folheto Informativo (FI) e no Resumo das Características do Medicamento (RCM) (INFARMED).

De uma forma geral, as vantagens de um sistema de notificação são a simplicidade e o carácter universal, pois este cobre potencialmente toda a população, todas as reações adversas e todos os medicamentos em todo o seu ciclo de vida desde a sua aprovação para comercialização. Não interfere com as práticas de prescrição e é um método de baixo custo de monitorização da segurança dos medicamentos. É um método de geração de hipótese que permite, para além da deteção de reações adversas a medicamentos recém-aprovados, a monitorização da frequência das reações adversas conhecidas e a identificação e caracterização da população com alguns riscos (idosos, grávidas, doentes com certas particularidades fisiopatológicas) (INFARMED).

Entidades
Medicamentos de uso humano
Dispositivos médicos
Cosméticos
Licenciamentos

Infarmed > Entidades > Medicamentos de uso humano > Farmacovigilância > Notificação de Reações Adversas (RAM) > Notificar reação



Portal RAM
Notificação de Reações Adversas
a Medicamentos

Reações Adversas

Se tiver ocorrido mais do que uma reação, poderá adicionar "Outra Reação".

Outra Reação

Reação Adversa

Descrição da RAM (de preferência em inglês se for optar por colocar os termos do dicionário médico MedDRA)*

Evolução da Reação*

Critérios de Gravidade

Data de Início

DD/MM/AAAA

Data de Fim

DD/MM/AAAA

Duração da Reação

Causalidade

Tratamento da reação adversa

Medicamentos

Preencha o medicamento que suspeite ter causado a reação. Se for mais do que um, adicione "Outro Medicamento". Sempre que possível, preencha com o Nome Comercial e o máximo de informação que tiver disponível. Se a doente se encontrava grávida quando utilizou o medicamento p.f. consulte e preencha o campo "Outras informações".

Outro Medicamento

Medicamento

Medicamento*

Lote*

Tipo de Autorização

Posologia

Data de Início

DD/MM/AAAA

Data de Fim

DD/MM/AAAA

Via de Administração

Dosagem

Forma Farmacéutica

Medida Tomada

Indicação Terapêutica

Figura XII_ Formulário de Notificação de RAM_ parte I

_(fonte: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>)

Doente

Iniciais

Sexo

Data de Nascimento

DD/MM/AAAA

Idade à Data da RAM

Peso (kg)

Altura (cm)

Notificador

Nome Próprio*

Apelido(s)*

Concelho*

Local de Trabalho*

Farmácia

Hospital

Local de Venda MNSRM

Centro de Saúde/USF

Outro

Código Postal

Localidade

Qualificação*

Email*

Telefone/Telemóvel

Nº Carteira/Cédula Profissional

Outras Informações

Medicamento Concomitante

Ocorreu Erro de Medicação?

Preencha com outras informações relevantes, tais como:

• Via de administração se não especificada anteriormente;

• História clínica e farmacológica;

• Alergias conhecidas;

• Resultados de exames e análises relacionados com a reação adversa;

• Informação sobre recorrência ou não de reação adversa com a reintrodução do medicamento;

• Se suspeita que a reação adversa resultou de interação com outros medicamentos, produtos à base de plantas ou suplementos alimentares (para emagrecimento, para desportistas, vitaminas, etc.);

• Se exposição na gravidez p.f. refira se a reação ocorreu no bebé, na mãe ou em ambos; o tempo de gestação à data da toma, outros medicamentos usados durante a gravidez, informação de gravidezes anteriores, datas de ecografias e resultado das mesmas, após o parto refira também o tempo de gestação e informações do bebé, como peso, índice APGAR e eventuais problemas detetados.

Outras informações

+ Adicionar documento

Nome do(s) documento(s)

Figura XII_ Formulário de Notificação de RAM_ parte II

_(fonte: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>)

2.8_ Enquadramento médico-legal das RAM

Face ao nosso ordenamento jurídico, o médico dentista está obrigado a cumprir as regras da profissão (*leges artis*) e muitos outros deveres inerentes a esta classe, e estando também sujeitos às normas penais que supõem esta qualificação (Dias Pereira, 2007).

2.8.1-A relação médico-paciente como contrato de prestação de serviços (médicos) (Dias Pereira, 2007)

De acordo com Dias Pereira, o direito é hoje capaz de realizar a anatomia da relação-clínica, compreender a sua fisiologia e procura, ainda, atuar em casos de patologia. O contrato apresenta-se como um instrumento técnico-jurídico que permite – em regra – um bom enquadramento desta relação da vida social juridicamente relevante, pela qual se atribuem direitos subjetivos – com carácter de sinalagmaticidade – a ambos os lados. Um outro argumento passa pelo *desequilíbrio das prestações*. O contrato normalmente acarreta direitos e obrigações para ambas as partes, contudo, o contrato de serviços médicos afigura-se bastante desequilibrado, com apenas duas obrigações do lado do paciente (a de pagar os honorários e a de fornecer ao médico a necessária informação e cooperação) e múltiplos deveres por parte do médico; por outro lado, os deveres que surgem desta relação jurídica resultam em regra de normas imperativas e não de convenção entre as partes (Dias Pereira, 2007).

Acresce que nem sempre há uma correspondência entre as partes no contrato e na relação médico-paciente. E isto quer intervenientes: a pessoa doente e o profissional de saúde (Dias Pereira, 2007)

Ao falar em responsabilidade jurídico-médica tem que se ter presente a existência de um conjunto sistematizado de normas que protejam o doente e regulamentem a prestação dos serviços e cuidados médicos. Nesta figura ampla é o propósito incluir desde a simples consulta, hospitalização, tratamento médico, prescrição e ministração de medicamentos, operações cirúrgicas e acompanhamento pós-operatório.

Sublinhe-se que a responsabilidade médico-jurídica em discussão pode então ser aferida nos mais diversos níveis designadamente em sede de responsabilidade disciplinar, penal ou civil.

Assim, deverá ser aferida tendo em conta os deveres e obrigações que os médicos assumem para e no exercício da sua profissão.

A este respeito é comum ressaltar-se a aplicação em concreto de diversas sanções disciplinares resultantes da não observância das normas deontológicas e éticas patentes pelo médico prevaricador. E essas sanções podem ir desde a medida menos grave consistente na mera advertência até à medida mais grave consubstanciada na expulsão do médico incumpridor.

Quando o médico exerce a sua função na qualidade de funcionário fica igualmente sujeito ao estatuto do funcionário público com a particularidade digna de monta que neste cenário estamos perante a responsabilidade disciplinar marcadamente administrativa. Esta responsabilidade quando apreciada deverá sê-lo feita em sede de processo disciplinar nos termos do Direito Administrativo.

Há que distinguir se a prestação de cuidados médicos se faz no âmbito do exercício privado da medicina ou em estabelecimentos públicos de saúde. No primeiro caso aplicam-se as regras do Código Civil. No segundo último caso discute-se muito se estes atos médicos devem ser considerados de gestão privada ou pública. Consideramos tal como Freitas do Amaral que se tratam de atos de gestão pública.

Para além das normas disciplinares existem outras disposições legais constantes do Código Penal e do Código Civil, assim como legislação avulsa que tipificam certos crimes que são aplicáveis ao médico resultante de juízos de responsabilidade médica. Quando o médico no exercício da sua profissão infrinja estas normas poderá incorrer em responsabilidade penal ficando sujeito aos tribunais comuns segundo as normas de processo penal e em responsabilidade civil podendo ter de responder em sede de um processo civil e sendo condenado poderá ter de liquidar uma indemnização ao doente lesado ou em caso de morte deste aos seus familiares, nos termos legais. Assim sendo, temos a responsabilidade civil do médico que o constitui na obrigação de reparar o dano consequente da sua intervenção.

Dentro deste tipo de responsabilidade civil é comum a nível da doutrina proceder à distinção entre a **responsabilidade civil contratual** da responsabilidade civil **extracontratual**. Esta dicotomia também faz sentido fazer no âmbito da responsabilidade civil do médico, sendo certo que tratando-se de uma relação estabelecida entre um doente e um médico que exerce a sua profissão numa clínica privada não teremos dificuldade em enquadrar como sendo uma responsabilidade

contratual, maiores dificuldades se levantam designadamente a nível doutrinal quando falamos nos casos de médicos que exerçam o a sua função num hospital público.

Transpondo todos os conceitos civilísticos para o âmbito da medicina somos levados a dizer que a responsabilidade civil do médico traduz-se na obrigação legal (de meios ou de diligência, entenda-se geralmente) em que se constitui o médico que causa prejuízo ao doente de reparar o dano ou de indemnizar a vítima e/ou os seus familiares sempre que tal ato resulte de uma conduta faltosa.

2.8.2_Erro Médico vs Negligência: Dois conceitos (in)confundíveis (Gomes Rodrigues)

Todo o erro é inerente à própria condição humana. Mas existe alguma confusão com a utilização das expressões tão distintas como é o caso do *erro médico*, a **negligência médica**, o **evento adverso** e a chamada *violação da legis artis*.

Não raras vezes fala-se em erro médico como sendo um sinónimo de negligência. Ora, tal afirmação não corresponde à verdade. Não é assim na perspetiva da Medicina e tão pouco na perspetiva do Direito. Tal como determina o art. 13º do C.P., dolo e negligência: “*Só é punível o fato praticado com dolo ou, nos casos especialmente previstos na lei, com negligência*”.

Nas palavras de Álvaro da Cunha Gomes Rodrigues o erro é “uma realidade conatural ao próprio exercício da medicina”, uma vez que todo o erro é inerente à atividade humana. Na área do Direito Penal Médico o brocardo *errare humanum est* assume maior importância. Servindo também o erro para retirar conclusões tentar evitar e corrigir futuras situações de erros. Se verdade é que *errare humanum est*, não menos verdade será então *sed diabolicum perseverare*, quer-se com isto dizer que errar é humano, mas será diabólico perseverar no erro. O **erro médico** pode ser definido como a conduta profissional inadequada resultante da utilização de uma técnica terapêutica e/ou médica incorreta, que se revelou lesiva para a saúde ou vida de um determinado doente. O erro surge devido a falha humana, pode ocorrer por distração momentânea, má execução de uma técnica, fadiga no desempenho de uma tarefa ou por outros motivos e não significa forçosamente uma violação do cuidado por parte do médico ou do profissional de saúde. O erro do *homo medicus* pode ocorrer devido a um momento de distração, por uma falha de concentração, por distintas razões, sendo que muitos destes erros podem ocorrer sem que estejam reunidos os pressupostos da negligência. Por sua vez, e como supra já se teve oportunidade de referir, em

termos genéricos, a negligência consiste num desrespeito, acentuado, das regras de cuidado – *das leges artis* – a que o profissional médico se encontra obrigado. Quando há negligência é porque, além do erro, o médico atuou violando os deveres de cuidado a que estava obrigado. A maior dificuldade nos processos que envolvem a negligência médica está em provar que foi a falta de cuidado do médico que causou a lesão ao doente. O fator comum a estes dois conceitos reside na circunstância de o médico atuar involuntariamente, ou seja, sem intenção, sem dolo.

Veja-se que em bom rigor o erro médico isolado, desligado das suas consequências, não tem qualquer relevância para o Direito Penal ou Civil. Mas, pelo contrário, o erro médico já poderá ser penalmente relevante a partir do momento em que por via dele o referido profissional de saúde preenche a factualidade de qualquer tipo de ilícito penal. Neste domínio é essencial ter presente o crime de homicídio involuntário consagrado no art. 368º do CP (no caso de uma cirurgia ou a **receita com a consequente administração de medicamentos de que resultou a morte do doente**) e as ofensas corporais involuntárias vertidas no art. 369º do Código Penal (agressões físicas e lesões resultantes da atividade do médico sobre um doente ou no caso de uma mera consulta. Pode inclusivamente nesta sede colocar-se a questão da aplicabilidade do art. 353º do Código Penal, que estipula o crime de **envenenamento, aos casos de administração de medicamentos impróprios ou em doses excessivas que causem a intoxicação grave ou mesmo a morte do doente**).

Segundo Maia Gonçalves (1984) pode haver duas modalidades de negligência. A **negligência** consciente vive próxima do dolo eventual. O agente admite, prevê como possível a realização do resultado típico, mas confia, podendo e devendo não confiar em que o mesmo se não realiza. Não se conforma com a realização desse resultado, pois se se conformasse haveria dolo eventual. A **negligência inconsciente** é aquela em que a lei, para evitar a realização de resultados típicos antijurídicos, proíbe a prática das condutas idóneas para os produzirem, ou permite tais condutas, mas rodeadas dos cuidados necessários, para que os resultados se não produzam (meios de transporte de radioactividade, por exemplo, cujo uso é permitido mediante cuidados adequados para evitar desastres pessoais e danos. Quando os cuidados são acatados, o risco esbate-se, mas na omissão dos mesmos cuidados dá-se a negligência inconsciente). A lista das infrações, que o médico pode cometer no seu exercício profissional, é muito grande.

Umas são de ordem geral, aparecendo durante a realização do ato médico e, outras, resultam de problemas particulares e especiais.

2.8.3_ Conceitos Médico legais (Gomes Rodrigues)

Dolo direto (que corresponde à intenção criminosa e nele o agente prevê e tem como finalidade última a realização do ato criminoso – art. 14º/1 CP);

Dolo necessário (que surge quando o agente sabe que, como consequência de uma determinada conduta que resolve empreender, realizará um facto que preenche um tipo legal de crime, não se abstendo, contudo, de o praticar – art. 14º/2 CP);

Dolo eventual (onde o agente prevê o resultado como consequência possível da sua conduta, não se abstendo de a realizar, conformando-se com a produção do resultado – art. 14º/3 CP).

Negligência consciente (aproxima-se do dolo eventual - porém não se confundindo com este - o agente admite como sendo possível a realização do resultado típico, mas confia que o mesmo não venha a suceder, i.e., quando o agente tenha *representado* o resultado contrário ao direito como efeito provável da sua atuação não se conformando, porém, com o risco da sua verificação);

Negligência inconsciente (quando o agente nem sequer pensa e põe como possibilidade a realização do facto, ou seja, o agente não representa a possibilidade da produção do resultado).

2.8.4_Enquadramento Médico Legal na Prescrição Médica

Prescrição é um ato médico, impondo-se o *dever de cooperação com os médicos o acompanhamento terapêutico do doente como “fail-safe” step*. (Dias Pereira).

Por outro lado, com a obrigatoriedade de o médico prescrever através da designação comum internacional (DCI) do medicamento e com a possibilidade de o paciente adquirir genéricos ou as marcas existentes no mercado o farmacêutico goza hoje de uma nova responsabilidade, a qual só desempenhará cabalmente se respeitar as regras do consentimento informado, nomeadamente o esclarecimento do paciente relativamente aos riscos, benefícios, consequências secundárias, custo económico, etc., dos vários medicamentos à escolha para cada situação. No que respeita à

medicação, o esclarecimento terapêutico obriga o médico (e em certos casos o farmacêutico) a informar o paciente acerca da dose, **efeitos secundários e reações adversas (Dias Pereira, 2007).**

2.8.5_Direitos e Deveres dos Pacientes

Os direitos e os deveres dos pacientes encontram-se previstos na Lei de Bases da Saúde (Base XIV da Lei 48/90, 21/8), no Código Penal e noutros diplomas de direito da saúde e estão sintetizados na *Carta dos Direitos e Deveres dos Utentes*, que não tem força vinculativa, mas que tem o mérito de elencar de forma compreensiva os fundamentais traços constitutivos da relação médico-paciente e sintetiza de forma adequada doze direitos e seis deveres. Ou seja, metade dos deveres para o dobro dos direitos. Considera que o doente está numa posição de vulnerabilidade, tornando-o mais credor do que devedor (Dias Pereira, 2007).

Afirma a *Carta*, *o doente tem o dever de fornecer aos profissionais de saúde todas as informações relevantes para a obtenção de um correto diagnóstico e adequada terapêutica*. Neste sentido, nos instrumentos de direito positivo, encontramos a Base XIV, n.º2, al. c) LBS, que impõe o dever de **“colaborar com os profissionais de saúde em relação à sua própria situação”** e a Base V, n.º 1 LBS, segundo a qual: **“os cidadãos são os primeiros responsáveis pela sua própria saúde, individual e coletiva, tendo o dever de a defender e promover”**. A al. a) do art. 81º do EH (Estatuto Hospitalar – Decreto n.º 48357, de 27 de abril de 1968) já estabelecia o **dever de “colaborar com os médicos e pessoal de assistência no estudo e tratamento da sua doença, cumprindo as prescrições e sujeitando-se à terapêutica que lhe for instituída...”**, sendo certo que estes preceitos normativos aceitam aquela obrigação (Dias Pereira, 2007).

Entre as consequências da falta de colaboração do doente, ou da colaboração deficiente, **situam-se a impossibilidade de responsabilizar o agente médico por uma atuação técnica incorreta e a possibilidade de o médico recusar a assistência ou a prática de um ato médico, desde que não esteja em causa perigo para a vida, ou para a integridade física do paciente, ou individualizando o regular acompanhamento profissional do paciente por outro médico (Dias Pereira)**

Se o doente tem o dever de colaborar com os profissionais de saúde, respeitando as prescrições que lhe são indicadas e por si livremente aceites. (Dias Pereira, 2007)

Prescreve no art. 81º na Carta do Direito e Deveres dos Doentes, que são deveres:

-(...) colaborar com os médicos e pessoal de assistência no estudo e tratamento da doença, cumprindo as prescrições e sujeitando-se à terapêutica que for instituída,” sem prejuízo do direito ao consentimento livre e voluntário. Perante este valor antagónico (direito ao consentimento livre e esclarecido) discute-se se o *cumprimento das prescrições médicas* constitui um *dever* ou um *ônus*?

Segundo Dias Pereira (2014), afirma que segundo a linha da doutrina germânica podemos densificar o princípio da independência do médico, ou da **‘liberdade terapêutica’ (Therapiefreiheit) em três dimensões:**

1. i) compete ao médico decidir se deve realizar-se uma intervenção médica;
2. ii) **nenhum médico deve ser forçado a aplicar uma terapia ou a prescrever um medicamento que viole a sua consciência**
3. iii) cabe ao médico escolher quais os métodos de diagnóstico e terapêuticos a adotar num determinado caso clínico.

Esta **liberdade terapêutica e o reconhecimento de um espaço de avaliação e de decisão médica** (*Notwendigkeit eines Beurteilungs–und Entscheidungsraumes*) conduz ao desenvolvimento da medicina, é imposto pela individualidade do caso clínico e promove a autonomia do paciente.

2.8.6_ Dever de informar acerca dos riscos do tratamento

Em regra, um tratamento não apresenta apenas aspetos positivos e não se revela isento de riscos ou de incertezas. Nessa medida, a informação deve abranger as vantagens e os inconvenientes do tratamento proposto. No século XIX, pelo contrário, a ética médica não aconselhava a revelação dos riscos aos doentes, antes encorajava os médicos a esconder a informação dos pacientes quando estes pudessem ficar desmoralizados ou pudesse levar a que estes rejeitassem o tratamento.

No século XXI não é admissível que esta ética médica ainda mereça acolhimento. A mudança no pensamento ético deverá ser acompanhada por mudanças na realização do direito e, sobretudo, na vivência quotidiana da relação clínica.

A sua relevância no âmbito da responsabilidade médica é indubitável. O consentimento informado revela-se um instituto que visa permitir a autodeterminação

dos riscos assumidos e assim uma delimitação do risco que impendem sobre o médico ou sobre o paciente. Por esses motivos, os médicos são agora obrigados a informar o paciente de forma clara e, se solicitado, por escrito, sobre o exame proposto e o tratamento e sobre os desenvolvimentos relativos ao exame, ao tratamento e à condição de saúde do paciente.

2.8.6.a) Novidade do tratamento vs Medicamentos sujeitos a monitorização adicional (Dias Pereira, 2007)

Outro fator a avaliar é a *novidade* do tratamento, de tal forma que quanto mais recente seja um procedimento terapêutico ou diagnóstico (*neuartige Methoden*), maior rigor deverá presidir à informação a dar ao paciente.

Os medicamentos sujeitos a monitorização adicional são identificados pela existência de um triângulo preto invertido no Resumo das Características do Medicamento (RCM) e Folheto Informativo (FI), com uma breve frase explicativa.

Estes medicamentos são monitorizados de forma ainda mais atenta pelas autoridades reguladoras, uma vez que existem dados limitados de segurança, quando comparados com os outros medicamentos (por serem novos no mercado europeu ou por falta de dados no uso a longo-termo, por exemplo).

O facto de um medicamento ser sujeito a monitorização adicional não significa que este não é seguro.

O estatuto de monitorização adicional é aplicado a um medicamento nos seguintes casos:

- contém uma nova substância ativa autorizada na UE após 1 de janeiro de 2011;
- trata-se de um medicamento biológico, como uma vacina ou um medicamento derivado do plasma (sangue), autorizado na UE após 1 de janeiro de 2011;
- foi-lhe concedida uma autorização condicionada (quando a empresa que comercializa o medicamento é obrigada a fornecer mais dados sobre o mesmo) ou foi autorizado em circunstâncias excecionais (existem motivos específicos que justificam o não fornecimento de um conjunto relevante de dados pela empresa);

- a empresa que comercializa o medicamento é obrigada a realizar estudos de segurança pós-autorização (PASS), por exemplo, para fornecer mais dados relativos à utilização a longo prazo do medicamento ou a um efeito secundário raro observado nos ensaios clínicos.

Outros medicamentos podem também ser sujeitos a monitorização adicional por decisão do Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia de Medicamentos.

Como identificar estes medicamentos?

- Apresentam um triângulo preto invertido no Folheto Informativo (FI) e no Resumo das Características do Medicamento (RCM), juntamente com uma frase curta que explica o significado do triângulo:



Este medicamento está sujeito a monitorização adicional.

Este conceito é válido em todos os Estados-membros da EU para identificar os medicamentos sujeitos a monitorização adicional (EMA, 2012)

O que fazer?

- Os doentes e os profissionais de saúde são encorajadas a notificarem quaisquer suspeitas de efeitos secundários observados com estes medicamentos para que todas as novas informações que surjam possam ser analisadas de forma mais eficiente (EMA,2012)

Este raciocínio deve ser extensível às chamadas *inovações terapêuticas*. Se é certo que o médico deve, regra geral, seguir os *standards* e os protocolos de atuação clínica, também é sabido que, por um lado, o avanço na medicina só se consegue com algum arrojo e investigação e, por outro lado, os pacientes podem apresentar patologias raras a exigir uma terapia específica (não estandardizada), para além de que, por vezes, esses mesmos protocolos estão desatualizados. Assim sendo, entendemos que a medicina não deve estar anquilosada (Dias Pereira,2014).

É, portanto, evidente que não será de proibir de forma absoluta e peremptória toda e qualquer inovação terapêutica. A proteção do paciente deverá resultar, mais do que da doutrina da *malpractice* (*Behandlungsfehler*), da teoria do *informed consent* (*Aufklärungsversäumnisse*), ao exigir-se nesta sede uma informação exaustiva e cabal, condição imprescindível para que o paciente seja respeitado e compreendido como *pessoa humana* (Dias Pereira, 2011).

Porém, alguns Autores têm assinalado que a **hipertrofia do direito à informação está a criar um fenómeno de medicina defensiva, de burocratização da relação médico-paciente e de alguma desconfiança, ou mesmo crispação, entre médicos e pacientes que se deseja sejam parceiros na atividade médico-terapêutica** (Dias Pereira, 2014)

2.8.7_Direito Penal vs Dano Corporal (Dias Pereira, 2007)

De acordo com o art. 150º do Código Penal, as intervenções e tratamentos médico-cirúrgicos não constituem, em princípio, *ofensas à integridade física*. Posto é que se verifiquem os seus requisitos, constituídos por dois elementos subjetivos —

(a) que o *agente* seja um *médico ou outra pessoa legalmente autorizada*; e que este atue com

(b) *finalidade terapêutica* — isto é, que os tratamentos sejam empreendidos com intenção de prevenir, diagnosticar, debelar ou minorar doença, sofrimento, lesão ou fadiga corporal, ou perturbação mental — e por dois elementos objectivos:

(c) que a intervenção seja realizada por *indicação médica*

d) com o respeito pelas *leges artis*, ou seja, que se trate de intervenções e tratamentos, que segundo o estado dos conhecimentos e da experiência da medicina, se mostrarem indicados e forem levados a cabo, de acordo com as *leges artis*.

A lesão do **direito à integridade física e psíquica** tem vindo a ser objeto de algum estudo por parte da doutrina nacional, mas sobretudo de desenvolvimento normativo autónomo pela jurisprudência portuguesa.

Em termos estatísticos, é o direito rodoviário é o grande “motor” da casuística que vai permitindo criar parâmetros de comparação e padrões de *equidade*, conforme o estabelecido no art. 496.º, n.º 4, 1.ª parte, que remete para o art. 494.º.

Julgamos que a compensação por danos não patrimoniais, designadamente os derivados da lesão à integridade física e psíquica devem considerar: o princípio da igualdade (enquanto dimensão estrutural do Estado de Direito – art. 13.º CRP); a gravidade da lesão (art. 496.º, n.º1); o grau de culpabilidade do agente (art. 494.º); a situação económica do agente e do lesado e demais circunstâncias do caso (art. 494.º). A linha de pensamento do direito rodoviário e suas compensações permite simplificar o esquema compensatório para o direito médico e respetivo dano corporal através da aplicabilidade das tabelas para o efeito.

Como ensina Vaz Serra: “a satisfação ou compensação dos danos morais não é uma verdadeira indemnização, no sentido de um equivalente do dano, isto é, de um valor que reponha as coisas no seu estado anterior à lesão. Trata-se de dar ao lesado uma satisfação ou compensação do dano sofrido, uma vez que este, sendo ofensa moral, não é suscetível de equivalente.” A componente punitiva da compensação por danos não patrimoniais também tem sido destacada pela doutrina nacional.

O Direito Civil tem preferência pelo dano em concreto, isto é, pela avaliação concreta do dano, de forma a olhar ao cidadão particular. Nesse sentido, o Ac. do STJ de 25/11/2009 afirma que, segundo os “arts. 496.o e 566.o, n.o 3, do Código Civil, o tribunal resolverá o litígio *ex aequo et bono* e não *ex jure stricto*. Em causa está conceito relacionado com a justiça natural, a igualdade, a imparcialidade, a justiça.”.

2.8.7.a) As tabelas do dano corporal (Dias Pereira, 2007)

A Tabela Nacional para Avaliação de Incapacidades Permanentes em Direito Civil foi introduzida pelo Decreto-Lei n.º 352/2007, de 23 de outubro. Estas tabelas visam servir de critério orientador para as seguradoras de responsabilidade civil automóvel, face à sua obrigação de realizar uma proposta razoável. Na verdade, com a transposição da Diretiva sobre a responsabilidade civil automóvel, o art. 38.º, n.º3 do Decreto- Lei n.º 291/2007, de 21 de agosto penaliza, a nível de juros. A existência de tabelas em matéria de avaliação de danos corporais (essencialmente quando tenham carácter vinculativo), a par do reforço da importância dos **relatórios periciais médicos**, teria como consequência uma sedimentação e uma previsibilidade indemnizatórias tais que acabariam por relegar para plano secundário o papel dos advogados das partes. O número significativo nalguns países de transações ou composições (judiciais e extrajudiciais) obtidas em matéria de reparação de danos corporais evidencia bem como a transparência das “regras do jogo (ressarcitório)” são essenciais para as seguradoras e os lesados.

Os valores propostos por estas tabelas do dano corporal não constituem uma *revolução* no Direito Civil.

O sistema instituído pelas tabelas do dano corporal redistribui as indenizações a favor dos lesados mais graves, atribuindo valores mais elevados às vítimas com lesões mais graves, designadamente quando não possam exercer qualquer profissão ou não possam exercer a sua profissão habitual. Em segundo lugar, permite uma relação de transparência entre seguradoras e segurados. Em terceiro lugar, valoriza a função do **médico perito** e – acrescentamos – reconhece a importância da **Medicina Legal, na sua especialização de Avaliação do Dano Corporal ao serviço do Direito, de um Direito da Responsabilidade Civil mais justo, mais célere e mais eficiente e que coloca a proteção da pessoa humana e do seu corpo, em sentido holístico, como o cerne da tutela jurídica.**

2.8.7.b) A lesão corporal na responsabilidade médica (Dias Pereira, 2007)

A análise, mesmo que breve, do dano corporal no âmbito de ações de responsabilidade civil médica parece-nos pertinente. Neste domínio não têm aplicação (direta) as tabelas de compensação do dano corporal que foram criadas para o direito rodoviário. Ainda assim, não deixarão de ter alguma influência nas decisões judiciais.

Seguindo o princípio da *justiça comutativa*, o montante das indenizações por danos patrimoniais varia em função dos *danos emergentes* e dos *lucros cessantes* do lesado, os quais são calculados em função dos seus rendimentos previsíveis, que por sua vez se sustentam nos rendimentos auferidos nos anos anteriores de atividade.

A compensação por danos não patrimoniais é arbitrada perante os danos que, “pela sua gravidade, mereçam a tutela do direito.” Vários fatores podem influir aqui, tais como: a **idade da vítima, o grau de culpa do agente, e sobretudo o relatório de dano corporal realizado por um médico perito**. Por seu turno, os fatores mais relevantes de avaliação do dano corporal são, para além da incapacidade (temporária ou permanente), o *quantum doloris*, o prejuízo estético, o prejuízo de afirmação pessoal e o prejuízo sexual.

2.9_ Nexu de Causalidade_ Exemplo prático (baseado em perícia médica realizada)

*“A informação sobre o evento, a seguir descrita, foi prestada pela examinada à data do acidente (13-05-2016) a examinada tinha 72 anos de idade e era Doméstica. No dia 13-05-2016, indica que fraturou um dente anterior (incisivo superior direito? Dente 11? Examinada não sabe precisar), consequentemente, dirigiu-se pelas 18:00h a um consultório (que lhe teria sido recomendado). Refere ter sido assistida pelo médico dentista não habitual (não soube explicar o motivo da escolha do médico/clínica em questão. Indicou que na clínica haveria outro médico dentista e, eventualmente, uma assistente dentária. Lembra-se que o clínico utilizou um jato de água, que lhe causou incômodo. Devido ao motivo da consulta, a examinada indica que se lembra de tratar de um dente com odontalgia associada e ter sido anestesiada e não recorda o nome do médico que a tratou. Examinada indica que à data da consulta apresentava a dentição definitiva, praticamente completa. Afirmando que talvez tivesse perdido dois ou três dentes, sem saber precisar, igual forma, afirma que o dente tratado, nunca tinha sido intervencionado até à data de 13-05-2016. **Na sequência do evento, indica que esteve dormente/anestesiada por um período de 10h pós -restauração com parestesia e alteração na comissura labial. Relatou que informou o médico sobre o desconforto, no próprio dia e nos dias seguintes ao ato clínico (Sábado e Domingo- 14 e 15 de Maio de 2016)**” (Almeida, S. 2021)*

*“Como antecedentes patológicos e/ou traumáticos relevantes para a situação em apreço, refere: Quadro depressivo há 12 anos; (Toma **de Sertralina** - provoca Xerostomia e numa frequência desconhecida pode provocar Síndrome de Bell-Fleming (caracteriza-se por Cefaleias explosivas e fotofobia?) A sertralina, além de provocar xerostomia, provoca também disgeusia e até ageusia.” (Almeida, S. 2021)*

Estabelecimento de nexos de causalidade (NEXO DE CAUSALIDADE CERTO OU HIPOTÉTICO, DIRETO OU INDIRETO, EXCLUSIVO OU PARCIAL) e estado intercorrente, predisposição ou estado anterior - merece uma análise individual.

Caso Problema: No caso supramencionado, a vítima acusa o réu (médico) de má prática médica (erro médico ou negligência médica).

Cabe ao médico perito estabelecer o nexo de causalidade sem ignorar a predisposição da utente, estado anterior e uma eventual reação adversa (lidocaína) ou interação medicamentosa (Almeida, S. 2021)

Segundo Duarte Nuno Vieira, p.65, 2011, a imputabilidade, ou se quisermos o nexo de causalidade, pode ser certo ou hipotético, direto ou indireto, exclusivo ou parcial. A estes diferentes tipos chegará o perito médico pela ponderação dos sete critérios:

1-Verosimilhança científica ou, por outras palavras, o de uma natureza adequada do acto ou evento em causa para produzir as lesões ou sequelas evidenciadas. Este primeiro critério é, simultaneamente, o mais simples e o mais subtil. Na maioria dos casos é bem evidente. Mas em situações mais complexas, o perito médico 94ist de tomar em consideração múltiplos elementos, nomeadamente os dados atuais da ciência e a sua própria experiência.

2-Certeza diagnóstica. Consiste em determinar com exatidão as lesões e a sua natureza adequada à etiologia em causa. É um critério capital. Como seria possível imputar a uma determinada causa um estado do qual se ignora a natureza? É uma simples questão de bom senso, devendo o bom senso ser a primeira qualidade do médico e, portanto, do médico perito.

Confrontando todos os elementos, 95istri o médico perito dizer se existe um conjunto de argumentos suficientemente probatórios para admitir como verdadeiras certas lesões iniciais. Se esse conjunto de argumentos se afigura escasso ou de má qualidade, deverá então indicar que as lesões iniciais não são verdadeiramente conhecidas e que, como tal, não é verdadeiramente possível afirmar que as sequelas constatadas lhes sejam imputáveis. Nada impedirá de acrescentar que se novos elementos vierem a permitir estabelecer esta imputabilidade, 95istri ser admissível tal conclusão. Na realidade, os decisores encarregues do processo poderão vir a dispor dos elementos necessários para solucionar por si o problema se novos elementos probatórios lhes forem aportados ou se estimarem que o conjunto de argumentos, embora limitado, é suficiente.

3-integridade pré-existente da região ou da função atingida, isto é, a exclusão da préexistência de dano.

4- Concordância de lugar, isto é, a adequação entre a região atingida no contexto do evento e a sede da lesão.

5- A adequação temporal, isto é o intervalo entre o ato ou evento e o aparecimento das lesões, é outro critério importante, a interpretar em função de cada caso particular. Nem sempre as queixas são imediatas. Existem lesões que não poderão ter qualquer relação com um determinado evento se surgem distanciadas deste por um considerável e silencioso intervalo de tempo.

6- Encadeamento anátomo-clínico ou, por outras palavras, continuidade evolutiva. Trata-se de critério encadeado com o anteriormente referido e que pode ser determinante, sobretudo quando o tal intervalo abordado no ponto anterior é demasiado longo. Um período silencioso demasiado alargado pode impedir, por vezes, o estabelecimento de uma determinada imputabilidade. Entre o evento e o dano a imputar-lhe deve existir uma continuidade sintomatológica, uma sucessão de factos fisiopatológicos que torne plausível e aceitável uma cadeia causal, indo do evento até à última expressão do dano, conforme aos dados da experiência clínica.

Se o nexo é **certo** (isto é, o evento foi seguramente a causa das lesões e/ou das sequelas observadas), direto (ou seja, as lesões e/ou sequelas resultaram diretamente do evento) e **total** (nenhuma outra causa para além do evento em apreço teve responsabilidade na afetação da integridade psico-física constatada), não existem dificuldades.

NEXO DE CAUSALIDADE HIPOTÉTICO (Duarte Nuno Vieira, 2011)

A imputabilidade será hipotética quando a análise dos critérios relativos ao nexo de causalidade não consente o seu estabelecimento com segurança, sucedendo, todavia que o perito médico também o não pode afastar formalmente.

NEXO DE CAUSALIDADE INDIRETO (Duarte Nuno Vieira, 2011)

O carácter por vezes indireto do nexo de causalidade pode colocar um problema que importa elucidar, se se pretende responder à missão pericial de avaliação de danos corporais.

Do ponto de vista médico e no contexto do nexo de causalidade, o carácter direto ou indireto visará a filiação patogénica entre a causa e o efeito.

NEXO DE CAUSALIDADE PARCIAL

A imputabilidade parcial é talvez o elemento mais frágil do nexo de causalidade. Se a imputabilidade é parcial, isso significa (tal como a própria designação implica) que há outra causa (ou causas) susceptível de ter contribuído para a situação que observamos, ou seja, outra causa concorreu com o evento em apreço para a realização do efeito. Esta outra causa pode ser um estado intercorrente, uma predisposição ou estado anterior. Estamos aqui no domínio do que classicamente se designava na doutrina médico-legal por concausas preexistentes, simultâneas ou supervenientes (Duarte Nuno Vieira, 2011)

- a) **Estado intercorrente:** engloba-se nesta designação todo o evento de saúde, acidente ou outro, ocorrido no contexto ou depois do evento inicial em apreço e que possa ser também uma das causas do estado atual (estamos perante situações integráveis nas clássicas concausas simultâneas e supervenientes). Este estado intercorrente pode até estar indiretamente ligado ao evento inicial.

- b) **Predisposição:** a predisposição não é mais, em boa verdade, do que uma variedade de estado anterior, e como tal deverá ser, quando possível, tratada pericialmente (será pois integrável nas clássicas concausas preexistentes). Só que é um estado anterior muito particular. Um estado anterior que por definição estava mudo, que era frequentemente ignorado (estas situações respondem frequentemente a um estado psicológico, mental ou a fatores de risco). Não é nada fácil a sua abordagem.
- c) **Estado anterior:** o estado anterior pode ser de diferentes naturezas: afecção crónica, sequelas de doença ou acidente prévio, estado constitucional, etc. Encontram-se com alguma frequência situações periciais no âmbito da avaliação de danos corporais em que existe um estado anterior, situações nas quais o perito médico se pode encontrar perante a alternativa causal sobejamente abordada na literatura médico-legal.

c.1) A **exteriorização** (alguns autores preferem a expressão desencadeamento) é a passagem de um estado latente, conhecido ou desconhecido, mas silencioso, ao estado patente.

c.2) A **descompensação** difere da situação prévia no sentido em que o estado anterior era já patente, ou seja, conhecido, mas estava 97istribuíram. O evento veio fazer evoluir este estado.

c.3) A **aceleração** caracteriza-se por uma precipitação do processo evolutivo, sendo a evolução a que se previa para a doença pré-existente, mas sendo o intervalo evolutivo encurtado. Por outras palavras, a patologia era já por si evolutiva, mas a curva evolutiva verticaliza-se (acelera-se) em consequência do evento.

c.4) Quanto ao **agravamento**, traduz como o próprio nome indica uma diferença do nível de afetação da integridade psicofísica, diferença esta que deve ser ponderada na avaliação pericial.

O *princípio da justiça* impõe que a responsabilidade médica se mantenha dentro de níveis que visem a preservação dos *standards*, em termos técnicos e em termos deontológicos, mas que não se extravase para uma conflituosidade estéril que, em última análise, viole os princípios da justiça distributiva e prejudique os próprios pacientes (Dias Pereira, 2014)

3_ Materiais, Métodos e Resultados

3.1_Tipo de estudo

Os objetivos deste trabalho de investigação foram atingidos através da análise de dados obtidos da aplicação do questionário aos profissionais de saúde (médicos dentistas, estomatologistas).

O objetivo deste estudo é responder às perguntas *quanto, de que tipo e quem* se predispõe a comunicar reações adversas. Trata-se de um estudo observacional retrospectivo para identificação da sensibilização da população médica para a identificação de reações adversas e suas implicações médico-legais. Este estudo foi desenvolvido para responder às perguntas *como e porquê* relativamente ao comportamento, atitudes e conhecimento dos profissionais de saúde perante o sistema de notificação espontânea de reações adversas. Trata-se de um estudo transversal que pretendeu identificar as principais atitudes e conhecimentos dos profissionais de saúde em meio hospitalar (médicos dentistas e estomatologistas), face à notificação espontânea e voluntária de reações adversas a medicamentos.

3.2_Fonte de Informação

A recolha de informação foi feita através de questionários anonimizados e que foram distribuídos aos profissionais de saúde através da plataforma Google forms, durante o período de 1-31 de Outubro de 2021, em canais restritos a profissionais da medicina dentárias. Os questionários utilizados foram previamente validados para médicos dentistas.

Todos os questionários foram acompanhados por uma carta de apresentação do estudo e pelo consentimento de participação. Os questionários foram respondidos anonimamente.

Pedidos de autorização: convém mencionar que todos os dados recolhidos foram anónimos, pelo que não é possível identificar a pessoa individual de forma direta ou indireta, estando assim isento de notificação à Comissão Nacional de Proteção de Dados prevista na Lei no 67/98 de 26 de outubro.

A aprovação ética para realização destes estudos foi obtida pelos pareceres favoráveis da Comissão de Ética do ICBAS (Anexo II).

Os questionários são compostos por 15 questões. Todos os questionários incluíam uma parte inicial com instruções acerca do preenchimento (Anexos I – questionário para médicos dentistas /estomatologistas).

As questões são divididas em duas categorias:

Informações profissionais e pessoais. A secção inclui 8 perguntas sobre a idade, género, onde exerce funções, formação académica.

Conhecimentos e atitudes associadas a notificação de RAM. Esta secção inclui 7 questões para os médicos dentistas. Informações sobre o programa de notificação espontânea de RAM.

As atitudes e os conhecimentos face ao sistema de notificação de RAM dos profissionais de saúde foram avaliados.

O comportamento face ao sistema de notificação de RAM foi determinado em função das respostas a secção dois do questionário incluindo as seguintes perguntas 11- 12- 13-14 e 15

11- Qual é a probabilidade de relatar os seguintes tipos de reações, numa escala de 1 a 5?

	1 (Nunca reportar)	2(Provavelmente não reportaria)	3(sem certeza ou neutro)	4(Provavelmente reportaria)	5 Reportaria)
Qualquer reação adversa					
Morte de um paciente causada por reação adversa					
A reação adversa causou a hospitalização do paciente e/ou a necessidade de tratamento médico					
A reação está mencionada nos resumos das características do medicamento como reação adversa conhecida					
Reação pós vacinação					
Reação pós inoculação (ácido hialurónico, toxina botulínica, etc)					
Reação a um medicamento novo no mercado					

12-Caso tenha respondido 1(Nunca reportar), 2 (Provavelmente reportaria), 3 (sem certeza ou neutro), deve-se a:

- ☐ Falta de tempo para notificar;
- ☐ Desconhecimento do processo de notificação;

13- Num contexto médico-legal, como profissional de saúde tem conhecimento das implicações de uma subnotificação:

- ☐sim
- ☐não

14- Em algumas embalagens de certos fármacos surge o sinal abaixo mencionado. O significado do símbolo é lhe familiar ?



- ☐ Sim
- ☐ Não

15- Caso tenha respondido sim, qual era a probabilidade de reportar uma reação adversa de um fármaco identificado pelo símbolo acima mencionado?

- ☐ Nunca iria reportar
- ☐ Provavelmente não iria reportar
- ☐ Não tem a certeza, não sabe.
- ☐ Provavelmente iria reportar
- ☐ Com certeza que iria reportar.

Foram consideradas três categorias, o comportamento adequado foi considerado se o profissional de saúde notificaria, ou provavelmente reportaria, enquanto que comportamento inadequado foi considerado se o profissional de saúde não notificaria, ou provavelmente não reportaria, todas as outras restantes situações enquadram-se na resposta neutra.

3.3- Análise de Dados

3.3.1-Metodologia

Numa primeira abordagem foi feita uma análise descritiva das variáveis categóricas através do cálculo das frequências absolutas e relativas (percentagens). Inicialmente para as variáveis relativas ao comportamento face ao sistema de notificação foram calculadas as percentagens das 5 categorias: “nunca reportaria”, “provavelmente não reportaria”, “provavelmente reportaria”, “reportaria” e “sem certeza/ou neutro”. Numa análise posterior e considerando um padrão de comportamentos em termos de conduta correta ou incorreta, estas variáveis foram reagrupadas em 3 categorias, agregando-a em “provavelmente não reportaria” e “nunca reportaria” numa só categoria, “provavelmente reportaria” e “reportaria” noutra categoria e mantendo a categoria de “sem certeza/ou neutro”. Numa análise univariada, para analisar a associação entre estas variáveis e as características sócio-

económicas foi aplicado o teste do Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Nestas análises o nível de significância considerado foi de $\alpha=0,05$.

Os dados foram analisados com o auxílio do programa SPSS V21 (IBM Corporation).

3.3.2_ Resultados

O número total de respostas foi de 58, correspondente a médicos dentistas que exercem em vários distritos e 102 distribuíram-se por faixas etárias compreendidas entre os 23 e os 75 anos, que responderam na sua totalidade ao questionário.

Caracterização Sócio-Demográfica

Em que distritos exerce a sua atividade clínica?

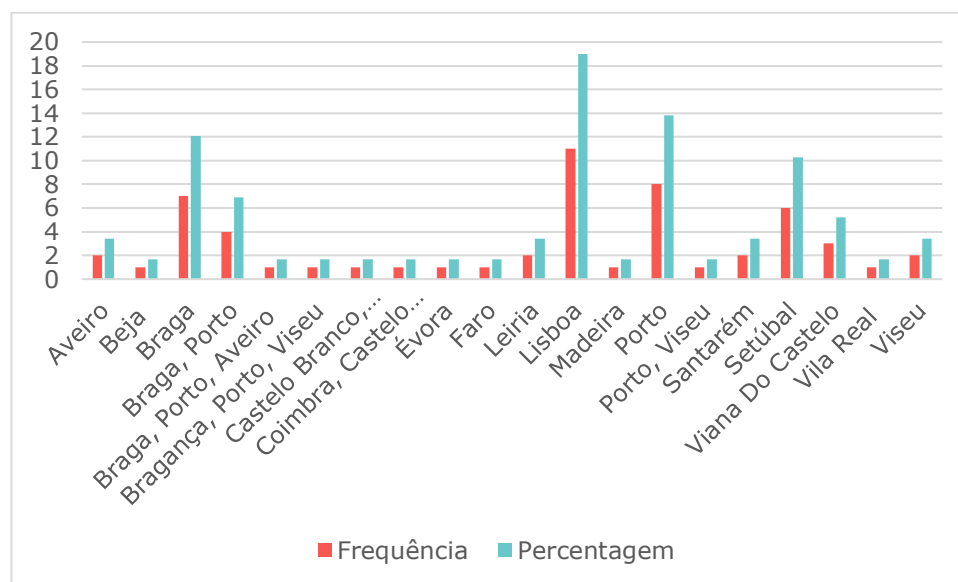


FIGURA XIII_Distrito onde exerce a atividade clínica

Os distritos de Lisboa (19%), Porto (18,6%) e Braga (12,1%) e Setúbal (10,3%), são as cidades onde se regista um maior número de clínicos que responderam ao inquérito. Verificou-se que os valores apresentados se referem a clínicos que exercem em mais que um local (FIG XIII).

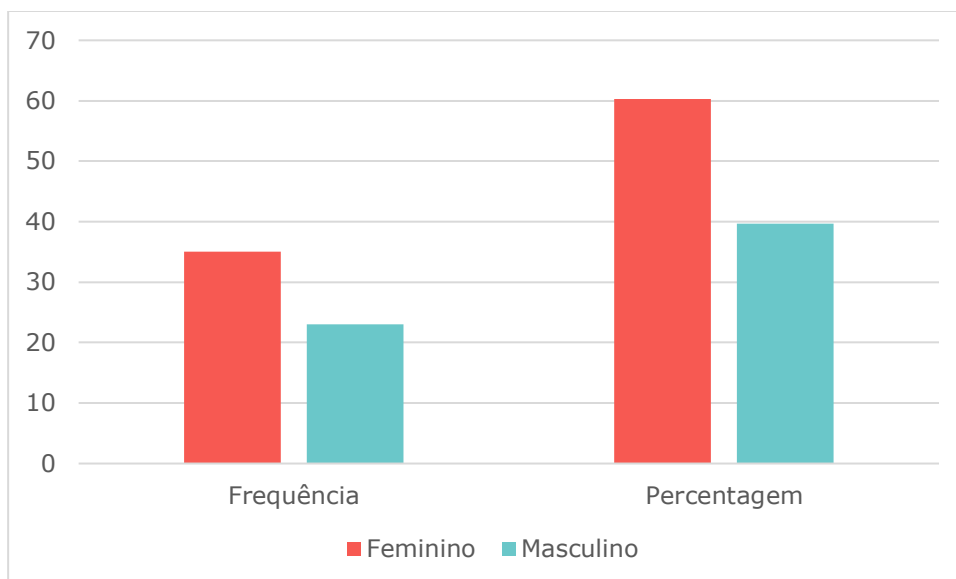


Figura XIV _ Género dos Médicos dentistas

O questionário foi maioritariamente respondido por mulheres, numa percentagem de 60,3% face a 39,7%, respondido por homens (FIG XIV)

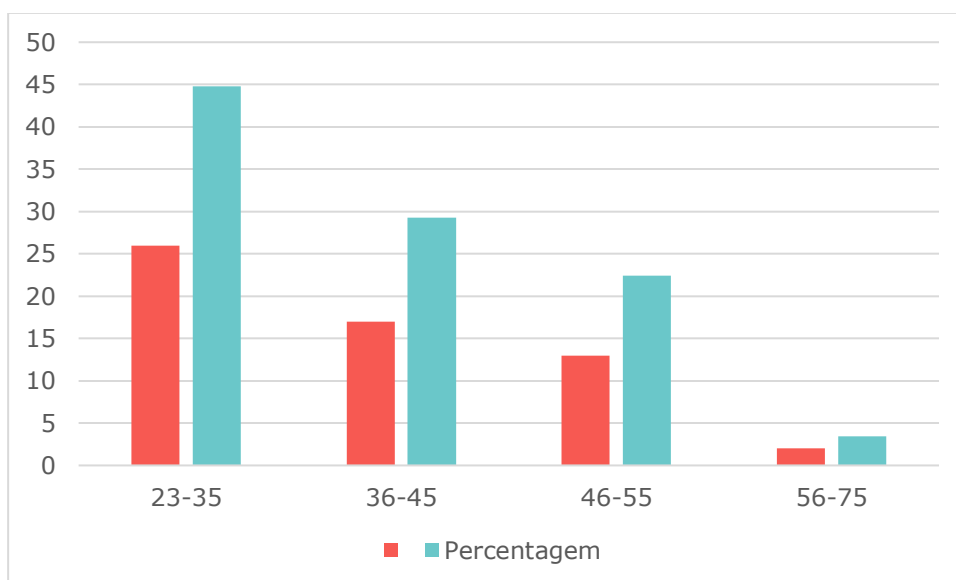


FIGURA XV_ Faixa etária dos Médicos dentistas

Como se pode observar na FIG (XV) a faixa etária predominante é 22-35 anos (44,8%) seguido de 36-45 anos (29,3%) e de 46-55 anos (22,4%).

Habilitações literárias

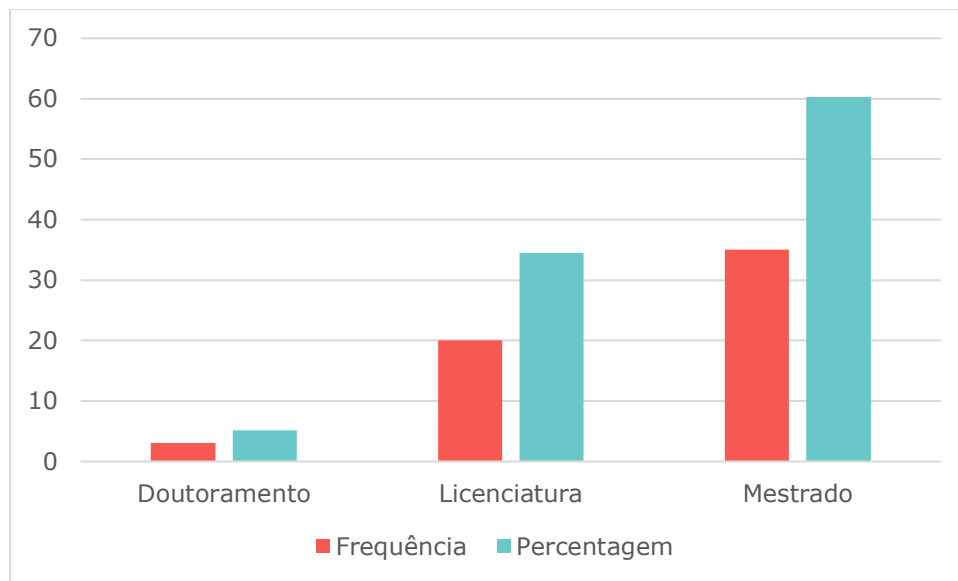


FIGURA XVI_ Habilitações Literárias

Das respostas apresentadas, a maior parte foi apresentada por médicos dentistas com mestrado (60,3%), seguindo-se os que apresentam licenciatura (34,5%) e por último os detentores de doutoramento (5,2%) (FIG XVI)

Local onde exerce a Atividade Clínica

Inicialmente tínhamos colocado esta questão repartida em três, da seguinte forma:

- Questionámos se a atividade clínica era exclusivamente privada, ou público-privada. Derivando dessa questão, colocámos a questão se era uma prática exclusivamente em clínica privada, ou hospital privado, ou ambos (privados); Na terceira parte, em que se pressupunha que as respostas fossem sobre o sector público, colocou-se a questão, se era uma prática em centro de saúde (regime de avença), hospital público (departamento de estomatologia) ou outro (prisões, INMLCF, clínica universitária).

Para facilitar a leitura de resultados e posterior explicação do objetivo da questão colocada na discussão, optou-se por reagrupar as respostas em questão e definir variáveis para que possamos ter uma leitura mais clara e simples, conforme FIG (XVII)

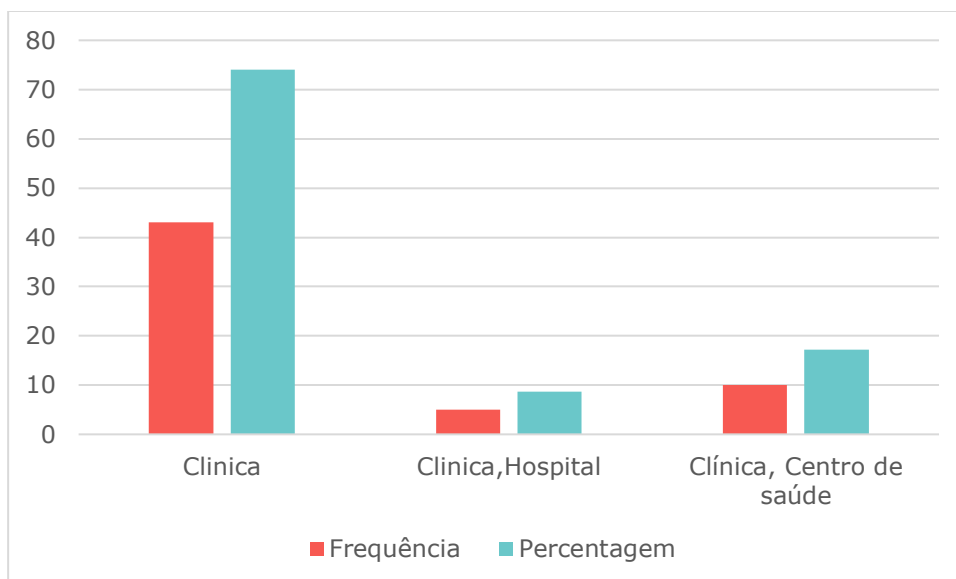


Figura XVII_ Local onde exerce a atividade clínica

Verificou-se que os questionados exercem a maior parte da sua atividade Clínica em Clínicas privadas (74,1%), seguido de atividade concomitante em Clínica e Centro de Saúde (17,2%) e por último o valor de 8,6% para atividades clínicas exercidas em Clínica e Hospital público (FIG XVII).

Fármacos Prescritos

“As próximas perguntas estão relacionadas a reações adversas causadas por medicamentos, também conhecidas como efeitos colaterais. Por vezes, os pacientes apresentam reações adversas a medicamentos e as relatam aos profissionais de saúde ou a uma autoridade farmacêutica. Quais são os princípios ativos que mais utiliza na sua prática clínica?”

Perante esta questão foram apresentadas várias respostas que partilhavam os mesmos princípios ativos, de modo a facilitar a leitura de resultados, considerámos o seguinte:

Categoria 1 (Antibióticos-ATB)- Corresponderia às respostas que incluíssem os Antibióticos (Amoxicilina com e sem associação, Azitromicina, Clindamicina, Ciprofloxacina, Claritromicina, Eritromicina);

Categoria 2- Anestésico Local (AL)- Corresponderia às respostas que incluíssem os anestésicos (Articaína, Lidocaína)

Categoria 3- Analgésico e Antipirético (Aa) Paracetamol, Tramadol, Clonixina

Categoria 4- Corticóides (C) – Deflazacorte e Metilprednisolona

Categoria 5 - Inibidores da Bomba de Protões (IBP)

Categoria 6- Ansiolítico- (Diazepam)

Categoria 7- Anti inflamatório não esteroide (AINE's)- Ibuprofeno, Nimesulida

Categoria 8- Outros (Ácido Hialurônico e Toxina Botulínica)

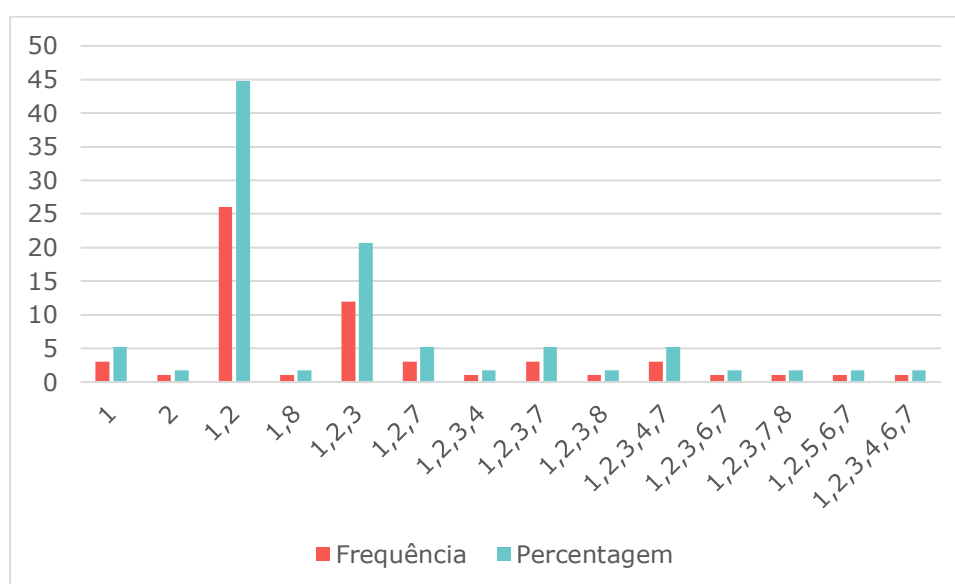


Figura XVIII _ Fármacos prescritos na atividade clínica médico-dentária

Perante os resultados apresentados, verificou-se que a categoria (1,2- antibióticos e anestésicos locais simultaneamente) são os grupos de fármacos mais prescritos/administrados na prática clínica diária (44,8%), seguido da categoria (1,2,3), que inclui também o grupo dos analgésicos (20,7%), a administração de ácido hialurônico e toxina botulínica com os restantes grupos (1,8) e (1,2,3,7,8) apenas tem a expressão de 1,7% , respetivamente.

Foi questionado “Se respondeu ácido hialurônico e /ou toxina botulínica, em que procedimentos utiliza estes compostos?”

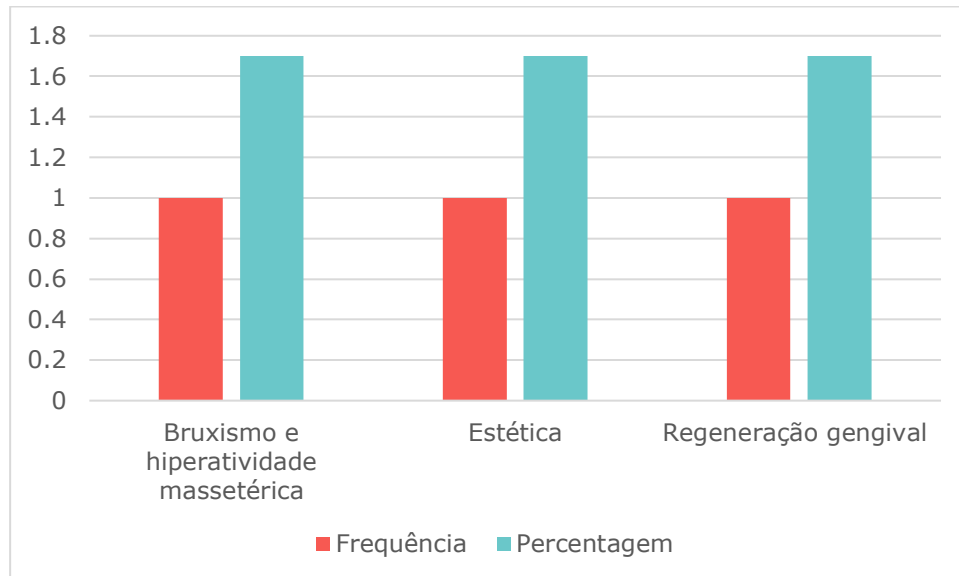


Figura XIX_ Objetivo da administração de Tóxina Botulínica e /ou ácido hialurônico

As respostas atestam que qualquer um dos objetivos clínicos da administração do ácido hialurônico e /ou toxina botulínica se igualam. Os três objetivos (estética, regeneração gengival e bruxismo/atividade massetérica) foram assinados apenas por um clínico em cada categoria.

Tabela VIII_ Probabilidade de relatar qualquer reação adversa em função de uma perspetiva global, género, faixa etária e local de atividade clínica

Qual é a probabilidade de relatar qualquer reação adversa?											
		Nunca Reportar		Provavelmente não reportaria		Sem certeza		Provavelmente reportar		Reportaria	
		Freq	Perc	Freq	Perc	Freq	Perc	Freq	Perc	Freq	Perc
	Global	8	13,8	12	20,7	13	22,4	19	32,8	6	10,3
Sexo	Sexo M	2	8,7	7	30,4	4	17,4	6	26,1	4	17,4
	Sexo F	6	17,1	5	14,3	9	25,7	13	37,1	2	5,7
Faixa	23-35	4	15,4	4	15,4	8	30,8	6	23,1	4	15,4
Etária	36-75	4	12,5	8	25	5	15,6	13	40,6	2	6,3
Local	Clínica	7	16,3	8	18,6	10	23,3	14	32,6	4	9,3
	Clínica	1	20	1	20	0	0	2	40	1	20
	Hospital										
	Clínica	0	0	3	30	3	30	3	30	1	10
	Centro de Saúde										

Perante a questão colocada destacaram-se as seguintes respostas:

-**20,7 %** da totalidade dos inquiridos provavelmente não reportariam comparativamente a **32,8%** que provavelmente reportariam.

- **37,1%** de elementos do sexo feminino **provavelmente reportariam** face a 26% do sexo masculino;

-**5,7%** dos elementos do sexo feminino reportariam face a **17,4%** do sexo maculino;

- **23,1%** de elementos do grupo etário **23-35** provavelmente reportariam face a **40,6%** do grupo etário 36-75;

-Os clínicos que exercem atividade médica numa Clínica e Hospital, **provavelmente reportariam** (40%), face a quem exerce somente em clínica (32,6%) e a quem exerce em clínica privada e centro de saúde (30%).

-Os clínicos que exercem atividade médica numa Clínica e Hospital, **reportariam** (20%), face a quem exerce em clínica privada e centro de saúde (10%) e a quem exerce exclusivamente em clínica (9,3%)

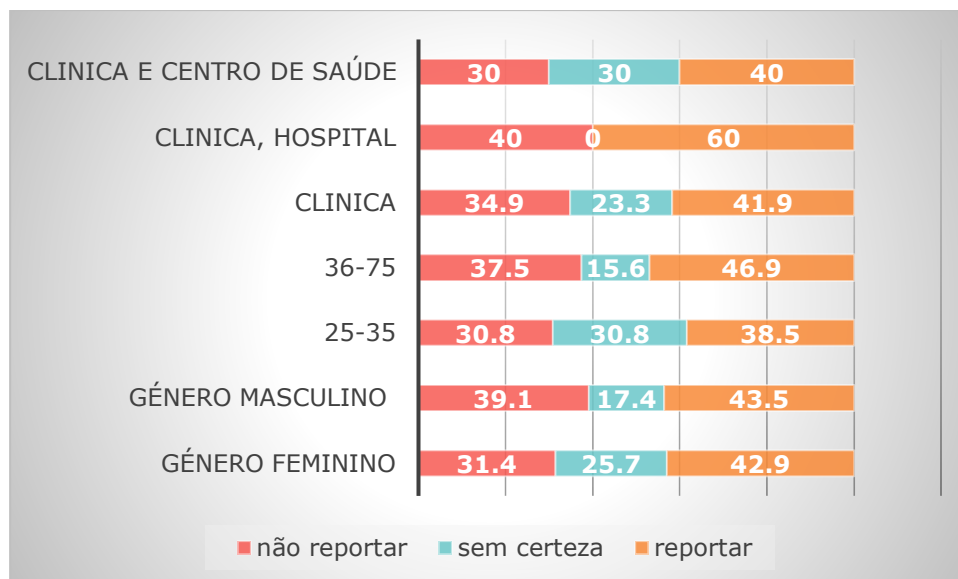


Figura XX_Probabilidade de relatar qualquer reação adversa considerando a variável agrupada em três categorias.

Considerando a variável reagrupada nas três categorias atrás referidas verificámos não haver diferenças estatisticamente significativas em termos de variáveis socio-económicas (sexo $p=0,716$, grupo etário $p=0,388$ e para o local onde exerce a atividade clínica $p=0,793$) (FIG XX)

Tabela IX_ Probabilidade de relatar adversa que culmine em morte, em função do género, da faixa etária e do local onde exerce a atividade clínica.

Probabilidade de relatar qualquer reação adversa que culime em morte											
		Nunca Reportar		Provavelmente não reportaria		Sem certeza		Provavelmente reportar		Reportaria	
		Freq	Perc	Freq	Perc	Freq	Perc	Freq	Perc	Freq	Perc
Sexo	Sexo M	0	0	2	8,7	0	0	1	4,3	20	87
	Sexo F	3	8,6	1	2,9	2	5,7	1	2,9	28	80
Faixa Etária	23-35	2	7,7	1	3,8	2	7,7	0	0	21	80,8
	36-75	1	3,1	2	6,3	0	0	2	6,3	27	84,4
Local	Clínica	0	0	2	4,7	2	4,7	1	2,3	38	88,4
	Clínica	1	20	0	0	0	0	0	0	4	80
	Hospital Clínica	2	20	1	10	0	0	1	10	6	60
	Centro de Saúde										

De acordo com a tabela IX, constata-se que independentemente do género, existe uma sensibilização equivalente por parte do médico dentista em relatar em caso de uma reação adversa que culmine em falecimento do utente (80% do sexo feminino em comparação com 87% do sexo masculino).

Constata-se que independentemente do grupo etário e do local de trabalho, existe uma sensibilização equivalente por parte do médico dentista em relatar em caso de uma reação adversa que culmine em falecimento do utente.

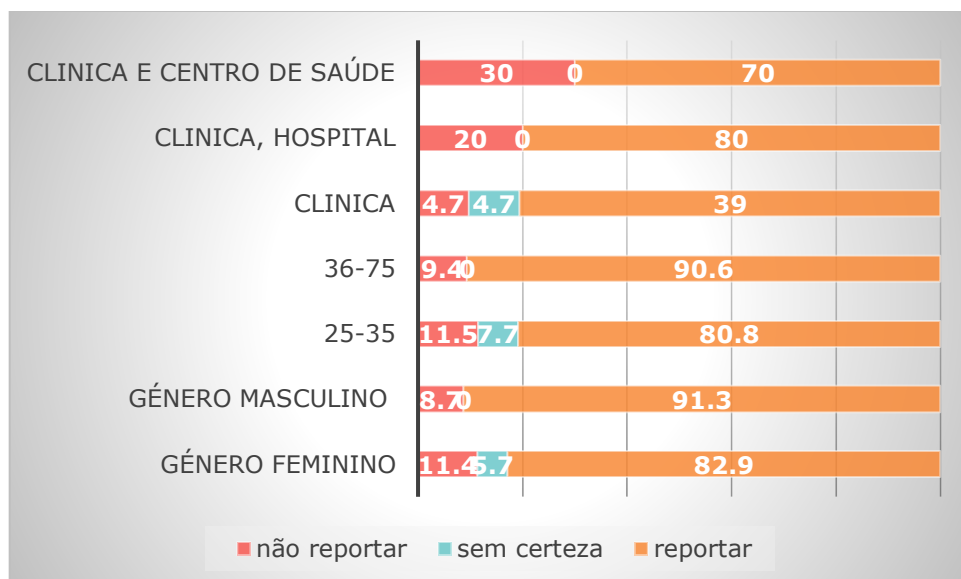


Figura XXI_ Probabilidade de relatar uma reação adversa que culmine em morte, considerando a variável agrupada em três categorias.

Considerando a variável reagrupada nas três categorias atrás referidas verificámos não haver diferenças estatisticamente significativas em termos de variáveis socio- económicas (sexo $p=0,701$, grupo etário $p=0,356$ e para o local onde exerce a atividade clínica $p=0,134$) (FIG XXI).

Tabela X _Probabilidade de relatar qualquer reação adversa que cause a hospitalização do paciente e/ou a necessidade de tratamento médico, em função do gênero, da faixa etária e do local onde exerce a atividade clínica

Probabilidade de relatar qualquer reação adversa que cause a hospitalização do paciente e/ou a necessidade de tratamento médico											
		Nunca Reportar		Provavelmente não reportaria		Sem certeza		Provavelmente reportar		Reportaria	
		Freq	Perc	Freq	Perc	Freq	Perc	Freq	Perc	Freq	Perc
Sexo	Sexo M	1	4,3	4	17,4	2	8,7	0	0	16	69
	Sexo F	4	11,4	1	2,9	2	5,7	4	11,4	24	68,6
Faixa	23-35	3	11,5	3	11,5	2	7,7	1	3,8	17	65,4
Etária	36-75	2	6,3	2	6,3	2	6,3	3	9,4	23	71,9
Local	Clínica	1	2,3	5	11,6	4	9,3	3	7,0	30	69,8
	Clínica	1	20	0	0	0	0	0	0	4	80
	Hospital Clínica	3	30	0	0	0	0	1	10	6	60
	Centro de Saúde										

Cerca de **69% dos médicos dentistas do sexo masculino** em comparação com **68,6%** do sexo feminino responderam que reportariam a reação adversa que culminasse na hospitalização e/ou necessidade de tratamento médico.

Cerca de **65,4%** dos médicos dentistas pertencentes à faixa etária de **23-35 anos** reportariam, face a **71,9%** dos médicos dentistas pertencentes à faixa dos **36-75 anos** (Tabela X)

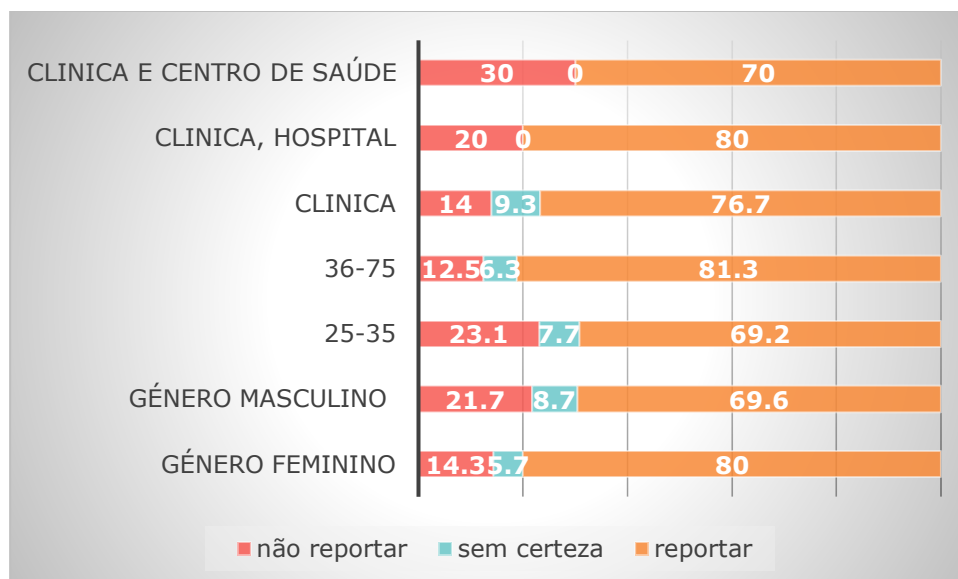


Figura XXII_ Probabilidade de relatar uma reação adversa que cause a hospitalização e/ou a necessidade de tratamento médico considerando a variável agrupada em três categorias

Considerando a variável reagrupada nas três categorias atrás referidas verificámos não haver diferenças estatisticamente significativas em termos de variáveis socio- económicas (sexo $p=0,564$, grupo etário $p=0,582$ e para o local onde exerce a atividade clínica $p=0,715$) (FIGXXII).

Tabela XI_ Probabilidade de relatar qualquer reação adversa que esteja mencionada no RCM em função do género, da faixa etária e do local onde exerce a atividade clínica

Probabilidade de relatar qualquer reação adversa que esteja mencionada no RCM											
		Nunca Reportar		Provavelmente não reportaria		Sem certeza		Provavelmente reportar		Reportaria	
		Freq	Perc	Freq	Perc	Freq	Perc	Freq	Perc	Freq	Perc
Sexo	Sexo M	10	43,5	3	13	3	13	4	17,4	3	13
	Sexo F	12	34,3	5	14,3	8	22,9	8	22,9	2	5,7
Faixa	23-35	10	38,5	7	26,9	2	7,7	4	15,4	3	11,5
Etária	36-75	12	37,5	1	3,1	9	28,1	8	25	2	6,3
Local	Clínica	17	39,5	5	11,6	7	16,3	9	20,9	5	11,6
	Clínica	2	40	1	20	2	40	0	0	0	0
	Hospital										
	Clínica	3	30	2	20	2	20	3	30	0	0
	Centro de Saúde										

Contrariamente ao que tem sido verificado nas questões anteriores, cerca de 34,3% dos médicos do sexo feminino e 43,5 % dos médicos do sexo masculino, optavam por nunca reportar uma reação adversa que está mencionada no resumo das características do medicamento.

No seguimento da tabela XI, 38,5% do grupo dos médicos dentistas com idades compreendidas entre 23-35 anos e 37,5% do grupo dos médicos dentistas com idades compreendidas entre 36-75 anos, nunca reportaria uma reação adversa que fosse conhecida no resumo das características do medicamento.

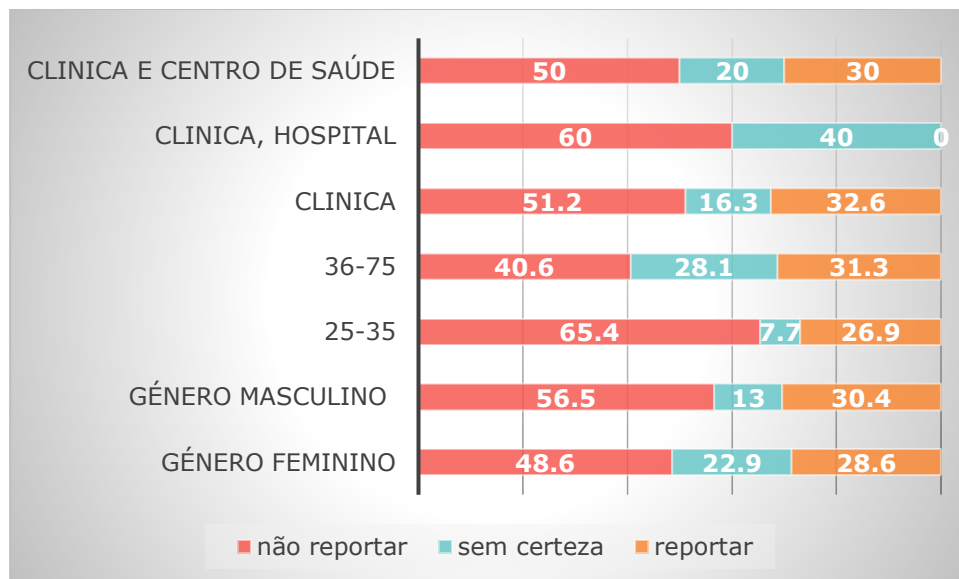


Figura XXIII_ Probabilidade de relatar qualquer reação adversa que esteja mencionada no RCM considerando a variável agrupada em três categorias.

Ao considerar a variável reagrupada nas três categorias atrás referidas verificámos não haver diferenças estatisticamente significativas em termos de variáveis socio- económicas (sexo $p=0,641$, grupo etário $p=0,084$ e para o local onde exerce a sua atividade clínica $p=0,583$) (FIG XXIII).

Tabela XII_ Probabilidade de provavelmente reportar uma reação adversa pós vacinação em função do género, da faixa etária e do local onde exerce a atividade clínica

A probabilidade de provavelmente reportar uma reação adversa pós vacinação											
		Nunca Reportar		Provavelmente não reportaria		Sem certeza		Provavelmente reportar		Reportaria	
		Freq	Perc	Freq	Perc	Freq	Perc	Freq	Perc	Freq	Perc
Sexo	Sexo M	6	26,1	4	17,4	1	4,3	2	8,7	10	43,5
	Sexo F	5	14,3	5	14,3	8	22,9	8	22,9	9	25,7
Faixa	23-35	7	26,9	5	19,2	4	15,4	4	15,4	6	23,1
Etária	36-75	4	12,5	4	12,5	5	15,6	6	18,8	13	40,6
Local	Clínica	7	16,3	6	14	8	18,6	8	18,6	14	32,6
	Clínica	1	20	2	40	0	0	1	20	1	20
	Hospital Clínica	3	30	1	10	1	10	1	10	4	40
	Centro de Saúde										

O grupo etário que certamente reportaria face à questão colocada, (Tabela XII), será o grupo etário 36-75 (40,6%), face a 26,9% do grupo etário 23-35 anos que nunca reportariam. De igual forma, verifica-se que 30% dos médicos dentistas que trabalham em clínica e centro de saúde, nunca reportariam em oposição a 40% dos médicos que trabalham nesse mesmo local optariam por reportar. Não existe diferença na resposta à questão dada pelos médicos dentistas (género feminino e género masculino) que trabalham em Clínica e Centro de Saúde.

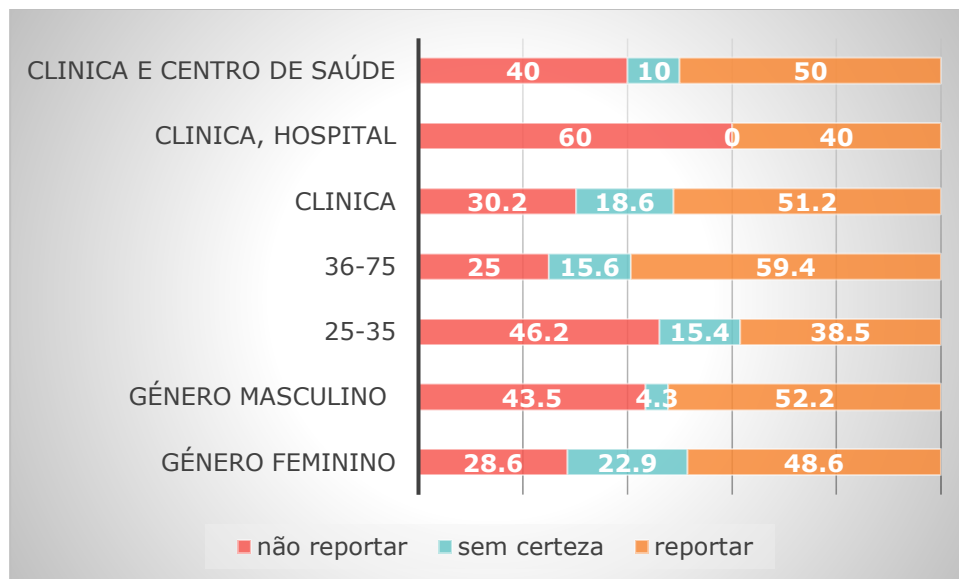


Figura XXIV_ Probabilidade de provavelmente reportar uma reação adversa pós vacinação considerando a variável agrupada em três categorias.

Ao considerar a variável reagrupada nas três categorias atrás referidas verificámos não haver diferenças estatisticamente significativas em termos de variáveis socio- económicas (sexo $p=0,136$, grupo etário $p=0,205$ e para o local onde exerce a sua atividade clínica $p=0,747$) (FIG XXIV).

Tabela XIII_A probabilidade de provavelmente reportar uma reação adversa pós inoculação com toxina botulínica e/ou ácido hialurónico em função do género, da faixa etária e do local onde exerce a atividade clínica

Probabilidade de relatar uma reação adversa pós inoculação com toxina botulínica e/ou ácido hialurónico											
		Nunca Reportar		Provavelmente não reportaria		Sem certeza		Provavelmente reportar		Reportaria	
		Freq	Perc	Freq	Perc	Freq	Perc	Freq	Perc	Freq	Perc
Sexo	Sexo M	4	17,4	3	13	4	17,4	3	13	9	39,1
	Sexo F	5	14,3	2	5,7	7	20	8	22,9	13	37,1
Faixa	23-35	5	19,2	1	3,8	5	19,2	4	15,4	11	42,3
Etária	36-75	4	12,5	4	12,5	6	18,8	7	21,9	11	34,4
Local	Clínica	6	14	3	7	10	23,3	9	20,9	15	34,9
	Clínica	1	20	1	20	0	0	1	20	2	40
	Hospital Clínica	2	20	1	10	1	10	1	10	5	50
	Centro de Saúde										

De acordo com a tabela XIII existe uma unanimidade na maioria dos médicos dentistas em reportar as reações adversas causadas por estes princípios ativos.

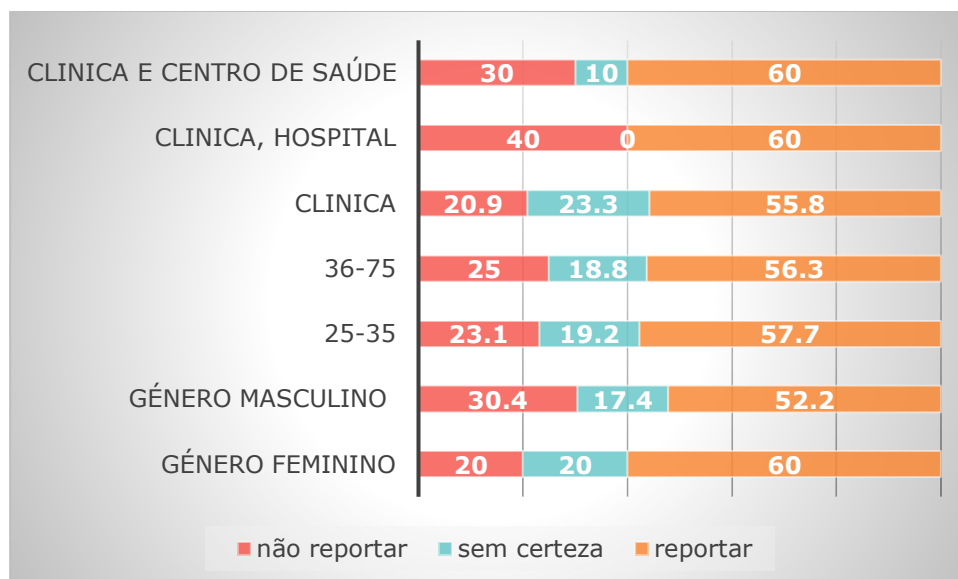


Figura XXV_Probabilidade de relatar uma reação adversa pós inoculação com toxina botulínica e/ou ácido hialurónico considerando a variável agrupada em três categorias.

Ao considerar a variável reagrupada nas três categorias atrás referidas verificámos não haver diferenças estatisticamente significativas em termos de variáveis socio- económicas (sexo $p=0,062$, grupo etário $p=0,986$ e para o local onde exerce a sua atividade clínica $p=0,676$) (FIG XXV).

Tabela XIV_A probabilidade de provavelmente reportar uma reação adversa a um medicamento novo em função do género, da faixa etária e do local onde exerce a atividade clínica

Probabilidade de relatar uma reação adversa a um medicamento novo no mercado											
		Nunca Reportar		Provavelmente não reportaria		Sem certeza		Provavelmente reportar		Reportaria	
		Freq	Perc	Freq	Perc	Freq	Perc	Freq	Perc	Freq	Perc
Sexo	Sexo M	2	8,7	2	8,7	0	0	3	13	16	69,6
	Sexo F	4	11,4	2	5,7	3	8,6	4	11,4	22	62,9
Faixa	23-35	3	11,5	1	3,8	1	3,8	3	11,5	18	69,2
Etária	36-75	3	9,4	3	9,4	2	6,3	4	12,5	20	62,5
Local	Clínica	2	4,7	2	4,7	2	4,7	7	16,3	30	69,8
	Clínica	1	20	1	20	0	0	0	0	3	60
	Hospital Clínica	3	30	1	10	1	10	0	0	5	50
	Centro de Saúde										

Independentemente do género, da idade, onde exercem a sua profissão, a maior parte dos clínicos reportariam a reação adversa face a um medicamento novo.

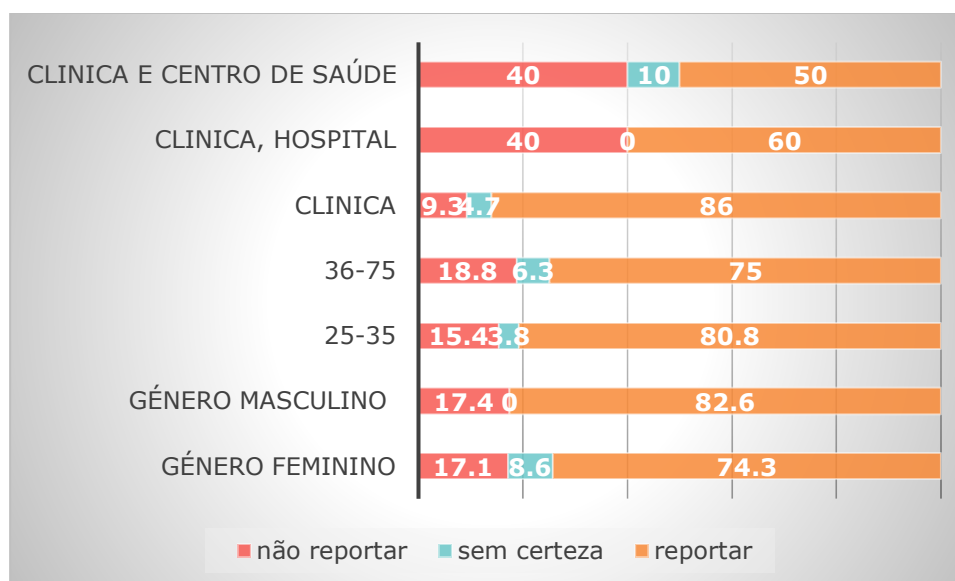


Figura XXVI_ A probabilidade de provavelmente reportar uma reação adversa a um medicamento novo no mercado considerando a variável agrupada em três categorias.

Ao considerar a variável reagrupada nas três categorias atrás referidas encontrámos diferenças estatisticamente significativas em termos de local onde exercem a sua atividade clínica $p=0,040$, sendo que os médicos dentistas que exercem em clínicas os que menos referem “não reportar” e os que exercem em clínica e centro de saúde os que menos referem “reportar”. As diferenças em termos de sexo ($p=0,533$) e grupo etário ($p=0,892$) não eram significativas (FIG XXVI).

4_Discussão

A farmacoterapia que tem como objetivo alcançar o efeito farmacológico desejado e estar isenta de reações adversas, exige uma adequada prescrição médica assim como o uso racional dos fármacos prescritos. A prescrição médica deve ser baseada de acordo com a patologia, os sintomas e a história clínica do paciente, de forma a adaptar-se à gravidade da patologia e a ter eficácia máxima na eliminação de microorganismos patogénicos.

Certamente que as várias patologias orais têm origem na falta de higiene oral, no tabagismo, na acumulação da placa bacteriana, nas alterações hormonais, numa

fraca produção salivar e ainda num sistema imunitário comprometido. Devido a estes vários factores existe a probabilidade do aparecimento de patologias na cavidade oral do indivíduo, tais como a cárie, a celulite dentária, a periodontite, o abscesso periapical e dentoalveolar, a gengivoestomatite, a gengivite e por último, a pulpite.

Na prática clínica dentária as patologias citadas são maioritariamente tratadas via oral com administração de antibióticos, analgésicos e anti-sépticos, quando presentes de infecção, inflamação e sintomatologia dolorosa. A selecção dos antibióticos requer atenção em determinados factores: epidemiológicos, clínicos e bacteriológicos. A classe terapêutica de antibiótico e a dose dependem do estado da infecção assim como do tipo de bactéria envolvida. Os antibióticos mais prescritos na prática clínica são: amoxicilina com o ácido clavulânico, amoxicilina associada ao metronidazol e a clindamicina.

Quanto à selecção dos analgésicos são prescritos de acordo com a gravidade da dor, esta classe terapêutica divide-se em: opióides e não opióides. Os analgésicos não opióides são os AINE'S, o paracetamol e os corticosteróides.

Embora os medicamentos representem um dos recursos para a prevenção e tratamento das doenças, na verdade, os medicamentos poderão também causar eventos adversos, mais ou menos graves, para os doentes. Portanto, o uso de medicamentos pode provocar também um impacto negativo na Saúde Pública.

A realização deste estudo foi baseada na revisão da literatura dos efeitos farmacológicos adversos mais comuns da medicina dentária, assim como da legislação em vigor e da identificação das principais barreiras à notificação

O principal objetivo do sistema de notificação espontânea é a deteção precoce dos sinais de reações adversas novas, raras ou graves. O número total de notificações espontâneas tem vindo a aumentar desde 2003 até ao ano 2022.

Os resultados obtidos a partir da amostra identificaram os fármacos mais utilizados como os antibióticos e os anestésicos, provavelmente as reações adversas mais comuns como sendo relacionadas com a utilização destes medicamentos. Os resultados alinham com os apresentados em outros estudos, onde as classes de medicamentos responsáveis pela maioria dos eventos adversos são os antibióticos.

Durante o inquérito foi colocada uma questão sobre reações adversas pós vacinação que poderia parecer um pouco desadequada face às funções dos médicos dentistas na sua atividade clínica. Todavia, como profissionais de saúde, entidades de risco, logo, sugere-se vacinação contra a gripe anual. Face à fase pós-pandemia SARS-COV19, a vacinação de utentes e dos profissionais regista-se com maior frequência do que anteriormente. Deste modo, convém que os profissionais estejam alertados para eventuais reações pós-vacinação nos utentes e nos colegas.

Os resultados do questionário identificaram os distritos de Lisboa (19%), Porto (13,8%) e Braga (12,1%) seguido de Setúbal (10,3%), como os locais onde exercem mais médicos dentistas que responderam ao inquérito, assumindo *a priori* uma heterogeneidade nacional na identificação.

Dos profissionais de saúde que participaram no estudo, 40,6% dos médicos dentistas que se encontram na faixa etária dos 36-75 anos mostraram uma atitude adequada perante o sistema de notificação de reações adversas a medicamentos. Existe uma maior indiferença à notificação de RAM em casos que já estejam notificados no resumo das características do medicamento. Considerou-se que os profissionais de saúde que provavelmente reportariam e reportariam apresentam uma conduta correta.

Num contexto médico legal, 69% dos médicos dentistas que responderam ao inquérito não tinha noção das implicações médico legais da subnotificação. De igual forma 82,8% dos médicos dentistas também não conheciam o símbolo 

Howard Wallace Inman foi o primeiro autor a apresentar, em 1976, uma lista de sete atitudes relacionadas às causas da subnotificação, denominando-as de “os sete pecados capitais”. Procurou-se identificar as diferenças entre as respostas facultadas pelos médicos dentistas.

Os resultados deste trabalho permitiram identificar: **O medo, insegurança e ambição** foram identificadas como atitudes entre médicos dentistas com significado estatístico, corroborando com a tendência para a subnotificação. **A desconfiança** mostrou diferenças significativas entre médicos dentistas. A atitude que influencia a notificação é **a indiferença** e a **ignorância** como atitudes que influenciam a notificação entre médicos dentistas nas faixas etárias 35-75 anos. Por fim, **a letargia**

mostrou-se ser a atitude onde existem diferenças entre todos os participantes no inquérito.

Em Portugal, nos últimos anos têm sido desenvolvidas várias campanhas de sensibilização junto dos profissionais de saúde para incentivar a notificação espontânea de RAM. Contudo, uma das principais limitações do sistema de notificação espontânea continua a ser a subnotificação, juntamente com o atraso na notificação, dificuldades na identificação e/ou comunicação de dados incompletos ou incorretos.

Assim sendo, em termos nacionais são urgentes mais estudos nesta área, para melhor identificar os impedimentos para a notificação de RAM, continuando a ser este método o menos dispendioso, o que melhor permite identificar as RAM raras e que abrange todos os medicamentos do mercado.

O uso inadequado e os erros de prescrição de alguns medicamentos constituem um problema sério na prática clínica. A evitabilidade dos eventos adversos tem sido estudada com o objetivo de preveni-los. Os eventos que são causados por erros de prescrição (interações medicamentosas, doses inadequadas, ajuste da dose em doentes com insuficiência renal ou hepática, monitorização inadequada), bem como outros erros de medicação que podem ocorrer durante a fase de administração, dispensa ou transcrição podem ser evitados. Uma revisão de vários estudos demonstrou que os internamentos devidos a eventos adversos evitáveis envolvem apenas algumas classes de medicamentos, incluindo anticoagulantes orais, diuréticos, anti-inflamatórios não esteroides e antiagregantes plaquetários.

4.1_Perspetivas futuras e limitações

Os resultados deste trabalho de investigação produziram informações relevantes acerca da sensibilização dos médicos dentistas a eventos adversos a medicamentos em Portugal, que poderão ser úteis na elaboração de documentos/recomendações que contribuem para o controlo mais eficiente deste problema desafiador de Saúde Pública. Complementar este estudo com uma abordagem que procura identificar os laços de causalidade provável entre medicamentos e os eventos adversos.

Dever-se-á realizar pesquisas futuras usando outras populações com várias comorbilidades associadas, medicação concomitante, estilos de vida ou

predisposição genética, podem ser úteis para explicar essa variabilidade espaciotemporal, a fim de promover ações específicas e atualizadas de prevenção. Estudar os fatores de risco, individuais e/ou contextuais, que possam explicar esta variabilidade espaço-temporal, a fim de criar atividades de prevenção e controle locais.

Limitações deste trabalho:

- 1- Deveria ter sido proposto um inquérito que permitisse aferir os principais efeitos adversos a medicamentos e os fatores de risco, aumentando desta forma a especificidade da investigação e consequentemente dos resultados.
- 2- A principal limitação foi a dimensão reduzida da amostra que em casos de análise estatística uma dimensão reduzida da amostra não permitiu uma análise detalhada.
- 3- Em futuras investigações recomenda-se que as amostras sejam maiores para garantir maior tradução da prática clínica do médico dentista face à notificação espontânea.
- 4- Desenvolver ações de formação e/ou incentivo relativamente a identificação e notificação dos eventos adversos para os profissionais de medicina dentária.

5-Conclusões

Neste trabalho tentou-se avaliar o potencial de interação entre os fármacos mais frequentemente prescritos em Medicina Dentária e a notificação espontânea. Tendo em conta as possíveis interações entre os fármacos mais utilizados na prescrição em Medicina Dentária, torna-se importante uma história clínica exaustiva, com dados sobre a história médica presente e passada, quais os fármacos utilizados, sejam eles prescritos ou não, o conhecimento das características únicas desta faixa etária, para evitar complicações inesperadas no decorrer do tratamento dentário, nomeadamente, o surgimento das reações adversas e posterior resolução. A Prescrição é um ato médico, impondo-se o *dever de cooperação com os médicos o acompanhamento terapêutico do doente como “fail-safe” step*. No presente trabalho, as diferenças observadas entre as respostas dadas pelos médicos dentistas revelaram as incertezas destes clínicos acerca do tipo do RAM que deve ser notificada, e a maioria deles acredita que apenas as RAM graves e inesperadas devem ser notificadas. Esta investigação alerta para a necessidade urgente de mais informação aos clínicos

dentários sobre as RAM, nomeadamente com formações online, workshops promovidos pela Ordem dos Médicos Dentistas ou outras organizações, mas sobretudo de um acompanhamento mais próximo que permita ultrapassar a *indiferença* e a *inércia* do profissional de saúde, muitas vezes isolado e assoberbado de trabalho na sua clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Almeida, A. d. (2005). Terapêutica antibiótica das infecções orais: Farmacologia dos antibióticos utilizados em Medicina dentária (Parte I e Parte II) (pp.3-115) Ediora Lidel

Becker, D. E. (2011). Adverse Drug Interactions. *Anesth Prog*, 58, 31-41.

Bergamaschi, C. d., Montan, M. F., Cogo, K., Franco, G. C., Groppo, F. C., Volpato, M. C., et al. (2007). Interações medicamentosas: analgésicos, antiinflamatórios e antibióticos (Parte II). *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial*, 7 (2), 9-18.

Berger, L. (1995). O consumo de medicamentos pelos idosos. In L. Berger, & D. Mailloux-Poirier-DM Editores. *Pessoas Idosas- Uma abordagem global* (pp. 439-455). Lisboa: Luso-didacta;1995.

Brunetti-Montenegro, F. L., & Marchini, L. (2013). Impacto do envelhecimento no atendimento à saúde bucal. In F. L. Brunetti-Montenegro, & L. Marchini, *Odontogeriatría- Uma visão gerontológica* (pp. 20-21). Elsevier.

Brewer, L., & Williams, D. (2012). Drug interaction that matter. *Clinical Pharmacology*. Vol 44:7 July 2016. Elsevier.

Chen, X., & Clark, J. J. (2011). Multidimensional Risk Assessment for Tooth Loss in a Geriatric Population with Diverse Medical and Dental Backgrounds. *The American Geriatrics Association* (59), 1116-1121.

Chou, H.-W., Wang, J.-L., Chang, C.-H., Lee, J.-J., Shau, W.-Y., & Lau, M.-S. (2013). Risk of Severe Dysglycemia Among Diabetic Patients Receiving Levofloxacin, Ciprofloxacin, or Moxifloxacin in Taiwan. *Clinical Infectious Diseases*, 57 (7), 971-980.

Côrte-Real, I. S., Figueiral, M. H., & Campos, J. C. (2011). As doenças orais nos idosos- Considerações gerais. (Elsevier, Ed.) *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 52 (3), 175-180.

CUNHA GOMES RODRIGUES, Álvaro – *Responsabilidade Civil por Erro Médico: Esclarecimento/Consentimento do Doente*. Revista Data Venia, Revista Jurídica Digital- Julho- Dezembro 2012

DANIEL DIAS, Nélia – *A Responsabilidade Civil do Juiz*, Dislivro, 2004 e reedição em 2007.

Delafuente, J. C. (4 de 2003). Understanding and preventing drug interactions in the elderly. *Clinical reviews in oncology/hematology*, 133-143.

DE SOUSA, Germano – *Negligência e Erro Médico*, *Boletim da Ordem dos Advogados*, número 6, pp. 12-14.

DIAS PEREIRA, André Gonçalo – *Breves Notas sobre a responsabilidade médica em Portugal*, *Revista Portuguesa do Dano Corporal*, 17, 2007, pp. 11-22.

Direção Geral de Saúde. (2008). *www.dgs*. Obtido em 25 de 08 de 2014, de *www.dgs.pt*: <http://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/saude-oral-das-pessoas-idosas.aspx>

Direção Geral de Saúde. (2008). *www.dgs.pt*. Obtido em 15 de 08 de 2014, de *www.dgs.pt*:<http://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/envelhecimento-saudavel.aspx>

Direção Geral de Saúde. (29 de 09 de 2011). Obtido em 10 de 11 de 2014, de *www.saudemental.pt*:[http://www.saudemental.pt/wpcontent/uploads/2011/10/Normas-Utização-CI%3%ADnica-de-Antipsicóticos_Direcção-Geral-da-Saúde.pdf](http://www.saudemental.pt/wpcontent/uploads/2011/10/Normas-Utizacao-CI%3%ADnica-de-Antipsicoticos_Direcção-Geral-da-Saúde.pdf)

Direção Geral de Saúde. (2011). Prescrição de Analgésicos em Patologia Dentária Norma 062/2011.

Direção Geral de Saúde. (2011). Prescrição de antibióticos em Medicina Dentária-Norma 064/2011.

Elliot, W. J. (2006). Drug interactions and Drugs that Affect Blood Pressure. *The Journal of Clinical Hipertension*, 8 (10).

Falcão, A. (2006). Farmacocinética. In S. Guimarães, D. Moura, & P. S. da Silva, *Terapêutica Medicamentosa e suas bases farmacológicas*. Porto Editora.

Felpel, L. P. (1997). A review of pharmacotherapeutics for prosthetic dentistry: Part II. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 293-305.

Fernandes, Maria Helena. (2006). Anti-inflamatórios não esteróides. In *Farmacologia e Terapêutica em Medicina Dentária* (1 Edição ed., pp. 125-143). Medisa-Edições e Divulgações.

Guimarães, S., & Gonçalves, J. (2006). Mecanismos gerais das acções dos fármacos. In S. Guimarães, D. Moura, & P. S. da Silva, *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas* (pp. 36-49). Porto Editora

Gareri, P., Stilo, G., Bevacqua, I., Mattace, R., Ferreri, G., & De Sarro, G. (1998). Antidepressant Drugs in the Elderly. *General Pharmacology*, 30 (4), 465-475. Elsevier

Gloth, F. M. (2011). Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons: Focus on Opioids and Nonopioids. *The Journal of Pain*, 12 (3), 14-20.

Gnijdic, D., & Johnell, K. (2013). Clinical implications from drug-drug and drug-disease interactions in older people. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 40, pp. 320-325.

Gomes, S. G., Meloto, C. B., Custódio, W., & Rizzati-Barbosa, C. M. (2010). Aging and the Periodontium. *Brasil J Oral Sci*, 9 (1), 1-6.

Hersh, E. V., & Moore, P. A. (2008). Adverse drug interactions in dentistry. *Periodontology 2000*, 46, 109-142.

Hersh, E. V., Pinto, A., & Moore, P. A. (2007). Adverse Drug Interactions Involving Common Prescription and Over-The-Counter Analgesic Agents. *Clinical Therapeutics*, 29.

Hilmer, S. N., McLachlan, A. J., & Le Couteur, G. D. (2007). Clinical Pharmacology in the geriatric patient. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 21, 217-230.

INFARMED. (2011). Analgésicos estupefacientes. In *Prontuário Terapêutico*.

INFARMED. (2011). Anexo 7- Interações importantes. In *Prontuário Terapêutico*.

Infarmed. (2010). *Prontuário Terapêutico*. (Infarmed, Ed.)

Instituto Nacional de Estatística. (2012). Censos 2011- Resultados definitivos- Portugal. Instituto Nacional de Estatística.

Khatchadourian, Z. D., Moreno-Hay, I., & de Leeuw, R. (2014). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives: How do they relate? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*, 117 (6), 697-703.

Koganti, V. P., Sreenivas, S. D., Kumar, K., & Shankar, R. (2012). Medical Conditions, Medications and Gerodontology. *Annals and Essences of Dentistry*, 4 (1).

Lexchin J. Is there still a role for spontaneous reporting of adverse drug reactions? *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2006;174(2):191-2.

Maia Gonçalves (1984). Código Penal Português Anotado e Comentado. Volume I, 2ª edição, Imprensa da Universidade de Coimbra (1984).

Mann, H. J., Steiner, J., & Willet, M. S. (1988). Drug use in the elderly. A position statement of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy*, 355- 358.

Matos, M. B., da Silva, M. V., & da Silva, P. S. (2006). Antidepressores. In S. Guimarães, D. Moura, & P. S. da Silva, *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas* (5ª Edição ed., pp. 99-109, Porto Editora).

Oral and Dental Expert Group. (2012). *Therapeutic Guidelines: Oral and Dental*. Therapeutic Guidelines, Limited.

Ordem dos Médicos Dentistas. (2007). Principais Grupos Terapêuticos em Medicina Dentária-Controlo da Dor e da Inflamação. In *Simposium Terapêutico Medicina Dentária*.

Organização Mundial de Saúde. (2004). *www.who.int*. Obtido em 22 de 08 de 2014, de <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>

Organização Mundial de Saúde. (28 de 03 de 2012). *www.who.int*. Obtido em 18 de 08 de 2014, de [www.who.int: http://www.who.int/ageing/about/facts/en/](http://www.who.int/ageing/about/facts/en/).

Organização Mundial de Saúde. (04 de 2002). Obtido em 15 de 08 de 2014, de [www.who.int: http://www.who.int/ageing/publications/active_ageing/en/](http://www.who.int/ageing/publications/active_ageing/en/)

Penning-Van Beest, J. A., Koerselman, J., & Herings, M. C. (2007). Risk of major bleeding during concomitant use of antibiotic drugs and coumarin anticoagulants.

Journal of Thrombosis and Haemostasi, 6, 284-290. PHARMO INSTITUTE, Utrecht, The Netherlands.

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) elects chair and vice-chair [press release]. European Medicines Agency 2012.

Pleuvry, B. J. (2006). Drug interactions. (Elsevier, Ed.) *The Foundation Years*, 2 (5).

RCM Paracetamol e Codeína (2011) - Resumo das Características do Medicamento. [Consultado a 01.10.2013]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/>

RCM Piroxicam (2009) - Resumo das Características do Medicamento. [Consultado a 18.09.2013]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/>

RCM Tramadol (2010) - Resumo das Características do Medicamento. [Consultado a 01.10.2013]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/>

RCM Tramadol e Paracetamol (2013) - Resumo das Características do Medicamento. [Consultado a 01.10.2013]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/>

Reibel, J. (2000). Tobacco or oral health. *Bulletin of the World Health Organization*, 83(9), 12–14.

Revista Ciência Hoje: Diferença entre antibióticos bactericidas e bacteriostáticos (2009). 44, 9.

Robertson, D., e Smith, A. J. (2009). The microbiology of the acute dental abscess. *Journal of medical microbiology*, 58(2), 155-162.

Sajatovic, M., Madhusoodanan, S., & Buckley, P. (2000). Schizophrenia in the Elderly. *CNS Drugs*, 13 (2), 103-115.

Scully, C., e Shotts, R. (2000). ABC of oral health: Mouth ulcers and other. *British Medical Journal*, 321, 162-165.

Selwitz, R. H., Ismail, A. I., e Pitts, N. B. (2007). Dental caries. *Lancet*, 369, 51–59.

Slots J. (2004). Systemic antibiotics in Periodontics. *Journal of periodontal research*, 75(11), 1153-1165

Swanlund, S. L. (2010). Successful cardiovascular medication management processes as perceived by community-dwelling adults over age 74. *Applied nursing research*, 22-29.

Van Strydonck, D. A. C., Slot, D. E., Van der Velden, U., e Van der Weijden, F. (2012). Effect of a chlorhexidine mouthrinse on plaque, gingival inflammation and staining in gingivitis patients: a systematic review. *Journal of clinical periodontology*, 39(11), 1042– 1055.

Vale, Fernando Martins (2009). Noções Básicas de Farmacologia Clínica in *Filosofia das Ciências da Vida*.

Vane, J. R., e Botting, R. M. (1998). Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Journal of the European Histamine Research Society*, 47(2), 78–87.

Vera, J. R. M., e Centelles, G.-L. M. L. (2007). Antimicrobial prophylaxis in oral surgery and dental procedures. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 12(1), 44–52.

Vieira, Duarte Nuno. Nexo de Causalidade e Estado Anterior na Avaliação Médico Legal do Dano Corporal, I, 11-39 in *Imprensa da Universidade de Coimbra*

Walker, C., e Karpinia, K., (2002). Rationale for use of antibiotics in Periodontics. *Journal of periodontal research*, 73(10), 1188-1196.

Wannmacher, L., e Ferreira, M. B. C. (2007). Farmacologia Aplicada ao Atendimento Odontológico. In Wannmacher, L., e Ferreira, M. B. C., *Farmacologia Clínica para Dentistas* (2aEd., pp. 97-229). Rio Grande do Sul, Brasil.

ANEXOS

ANEXO I

Reações adversas a fármacos utilizados no âmbito da Medicina dentária

Investigadora:

Sofia Mira de Almeida

Aluna do Mestrado em Medicina Legal

Contacto de email: smiradealmeida@gmail.com

Enquadramento:

Este estudo enquadra-se numa investigação no âmbito de uma dissertação de Mestrado em Medicina Legal, intitulada “Reações adversas a fármacos utilizados no âmbito da medicina dentária”, realizada no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto sob orientação da Professora Doutora Gianina Scripcaru e coorientação da Professora Doutora Maria Graça Lobo.

propomos e convidamos-lhe a participar num inquérito.

O presente estudo tem como objectivo entender a consciencialização dos profissionais de saúde sobre a necessidade de relatar reações adversas a medicamentos (efeitos colaterais) assim como a forma de o fazer, através do preenchimento de um inquérito. A sua participação tem um carácter decisivo para a elaboração de um relatório contendo informações resumidas que posteriormente será divulgado publicamente.

Condições de participação:

Este inquérito destina-se a todos os indivíduos médicos dentistas/estomatologistas com idade igual ou superior a 23 anos.

É importante que leia atentamente e responda a todas as perguntas. Desta forma, é importante que leia atentamente e responda a todas as perguntas. O questionário levará cerca de 5 minutos para ser concluído.

Confidencialidade e anonimato:

A sua participação tem um carácter voluntário e as respostas ao questionário são completamente anónimas e confidenciais. Os resultados obtidos serão apresentados no âmbito da tese e publicados cientificamente. Pode sempre negar ou decidir interromper o preenchimento do inquérito, a qualquer momento, se assim o entender.

O questionário não exige que revele a sua identidade. Iremos recolher e analisar as suas respostas, mas não as vincularemos a nenhuma outra informação pessoal que forneça.

Os dados recolhidos serão mantidos por um ano e depois destruídos. Por motivos de segurança e para gerenciar a participação ordenada na pesquisa, a plataforma de pesquisa registará os endereços IP para cada solicitação de servidor possa aceder ao questionário. O questionário foi aprovado pela comissão de ética CHUP/ICBAS.

Pretende-se que este questionário seja partilhado com os seus colegas médicos dentistas/ estomatologistas.

Este questionário está disponível entre Setembro e Outubro de 2021

Agradecemos desde já pela sua disponibilidade e colaboração!

Para qualquer esclarecimento que considere necessário, poderá contactar a investigadora responsável pelo email indicado anteriormente.

Termo de Consentimento Informado

Declaro ter lido e compreendido as informações disponibilizadas e que aceito participar nesta investigação.

*Obrigatório.

Aceito responder ao questionário e autorizo a divulgação dos resultados anonimizados para fins científicos.

Caracterização sócio- demográfica

1. Em que distritos exerce a sua atividade clínica ?

- ☐ Viana do Castelo
- ☐ Braga
- ☐ Vila Real
- ☐ Bragança
- ☐ Porto
- ☐ Viseu
- ☐ Aveiro
- ☐ Guarda
- ☐ Coimbra
- ☐ Castelo Branco
- ☐ Leiria
- ☐ Santarém
- ☐ Lisboa
- ☐ Portalegre
- ☐ Évora
- ☐ Setúbal
- ☐ Beja
- ☐ Faro
- ☐ Açores
- ☐ Madeira

2. Qual é o seu género?

- ☐ Masculino
- ☐ Feminino
- ☐ Prefiro não responder

3. Em que faixa etária se enquadra ?

- ☐ 23-35 anos
- ☐ 36-45 anos
- ☐ 46-55 anos
- ☐ 56-75 anos

4. Habilitações literárias

- ☐ Licenciatura
- ☐ Mestrado
- ☐ Doutoramento

☐ Pós doutoramento

5. Atividade clínica

☐ Exclusivamente privada

☐ Exclusivamente pública

☐ Ambos

6. Se respondeu privada /ambos

☐ Clínica

☐ Hospital

7. Se respondeu público/ambos

☐ Centro de saúde

☐ Hospital

☐ Instituto de Medicina Legal

☐ outro

8. Se respondeu outro

especifique_____

As próximas perguntas estão relacionadas a reações adversas causadas por medicamentos, também conhecidas como efeitos colaterais. Por vezes, os pacientes apresentam reações adversas a medicamentos e as relatam aos profissionais de saúde ou a uma autoridade farmacêutica.

9. Quais são os princípios ativos que mais utiliza na sua prática clínica ?

☐ Amoxicilina (com ou sem associação)

☐ Lidocaína

☐ Articaína

☐ Azitromicina

☐ Ácido hialurónico

☐ Toxina botulínica

☐ Codeína

☐ Clonixina

☐ Clindamicina

☐ outro

especifique_____

10- Se respondeu ácido hialurónico e/ou toxina botulínica, em que procedimentos utiliza estes compostos?

11- Qual é a probabilidade de relatar os seguintes tipos de reações, numa escala de 1 a 5?

	1 (Nunca reportar)	2(Provavelmente não reportaria)	3(sem certeza ou neutro)	4(Provavelmente reportaria)	5 Reportaria)
Qualquer reação adversa					
Morte de um paciente causada por reação adversa					
A reação adversa causou a hospitalização do paciente e/ou a necessidade de tratamento médico					
A reação está mencionada nos resumo das características do medicamento como reação adversa conhecida					
Reação pós vacinação					
Reação pós inoculação (ácido hialurônico, toxina botulínica, etc)					
Reação a um medicamento novo no mercado					

12-Caso tenha respondido 1(Nunca reportar), 2 (Provavelmente reportaria), 3 (sem certeza ou neutro), deve-se a:

- ☐ Falta de tempo para notificar;
- ☐ Desconhecimento do processo de notificação;

13- Num contexto médico-legal, como profissional de saúde tem conhecimento das implicações de uma subnotificação:

- ☐sim
- ☐não

14- Em algumas embalagens de certos fármacos surge o sinal abaixo mencionado. O significado do símbolo é lhe familiar ?



- ☐ Sim
- ☐ Não

15- Caso tenha respondido sim, qual era a probabilidade de reportar uma reação adversa de um fármaco identificado pelo símbolo acima mencionado?

- ☐ Nunca iria reportar
- ☐ Provavelmente não iria reportar
- ☐ Não tem a certeza, não sabe.
- ☐ Provavelmente iria reportar
- ☐ Com certeza que iria reportar.

Estas são as questões que tínhamos para colocar. Obrigada pela sua participação.

ANEXO II



INVESTIGAÇÃO FUNDAMENTAL

Este Formulário deverá ser preenchido, datado e assinado pelo investigador responsável pelo Projeto de Investigação Fundamental que pretende submeter à apreciação da Comissão de Ética do ICBAS-UP.

1. Título do projeto: Reações adversas a fármacos utilizados no âmbito da Medicina dentária

2. Data de início do estudo (01-08-2021)

Data de conclusão prevista do estudo (20102021-aaaa)

3. Investigador responsável:

Nome: Sofia Alexandra Mira de Almeida

Departamento, Serviço, Laboratório:

Telefone: 912412257 e-mail: smiradealmeida@gmail.com

4. Outros investigadores participantes do projeto

(indique a qualificação e qual será a participação de cada um dos participantes):

5. Este plano de trabalhos faz parte de um projeto já aprovado?

Em caso afirmativo, ANEXE O PROJETO APROVADO e indique:

Título e Referência Reações adversas a fármacos utilizados no âmbito da Medicina dentária

Investigador responsável Sofia Mira de Almeida

Tipologia (mestrado, doutoramento etc): mestrado em medicina legal

Entidade aprovadora / financiadora (eg. FCT):

Orientador: Prof Dra Gianina Scripcaru

Coorientador(es) (se aplicável): Prof Dra Graça Lobo

5.1 Anexe parecer do orientador preenchendo a respetiva minuta da CETI (disponível online ou enviada por email)

6. Local ou locais onde se realizará o projeto que se submete à apreciação da CETI:

(para cada local indique Instituição, Departamento, Laboratório etc.)

6.1 Indique, para cada local, o responsável pelo espaço Através de inquérito online

6.2 Se o projeto (ou parte deste) NÃO decorrer nas instalações do ICBAS indique o local(ais) e anexe o documento de autorização de realização do estudo assinado pelo responsável de cada local indicado em 6.1.

7. Objetivo do projeto:

Verificar o número de casos de subnotificação na classe de médicos dentistas

8. Participantes alvo do estudo:

8.1 Justificação do nº de participantes alvo do estudo: 5000

8.2 Como é feito o recrutamento e seleção dos participantes: Através da divulgação do inquérito nas redes sociais, ordem dos médicos dentistas.

8.3 Indique os critérios de inclusão e exclusão dos participantes no estudo:

Critérios de inclusão : maiores de 24 anos e médicos dentistas a exercer.

Critérios de exclusão: estudantes de medicina dentária.

8.4 Caso se aplique, anexe o Modelo do Consentimento Informado que os participantes deverão preencher, utilizando a minuta da CETI (disponível online ou enviada por email).

9. Que material será utilizado no âmbito da Investigação Fundamental proposta e qual a razão para a utilização das amostras/dados referidos? Não

Material Biológico – Qual(ais)? Como será(ão) obtido(s)?

Dados Fisiológicos – Quais? Como serão obtidos?

10. Os dados recolhidos carecem de autorização pela Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd)? Justifique. Não, são anónimos

11. Indicar cronologicamente os procedimentos a que cada grupo de participantes será sujeito, referindo para cada caso:

11.1 Os procedimentos gerais (eg. Avaliação da frequência cardíaca)

11.2 Método (eg. Auscultação cardíaca com estetoscópio)

11.3 Técnica(s) aplicada(s) (eg. acupuntura), indicando o grau de desconforto esperado (ligeiro / moderado / severo).

11.4 ANEXE o desenho e cronograma do estudo.

12. Indique os resultados que espera obter após a realização do projeto proposto, avaliando o dano causado e o benefício esperado: É esperado que mais de metade da população médica dentista não tenha conhecimento do sistema de notificação de reacções adversas-

13. Há algum membro da CETI ICBAS-UP que desejaria excluir da apreciação deste projeto por apresentar algum conflito de interesse? Não-

14. Outras indicações ou considerações éticas pertinentes:

15. Data de entrega do projeto para apreciação pela CETI ICBAS-UP
21-07-2021

16. Assinatura do responsável pelo projeto Investigação Fundamental apresentado:

Assinado por: **SOFIA ALEXANDRA MIRA DE**³
ALMEIDA
Num. de Identificação: BI127731512
Data: 2021.07.23 00:41:30 +0100

