Interações medicamentosas de interesse em odontologia

Drug interactions of interest in dentistry

Lisiane Marcelli Dalmédico Ioris*

André Demambre Bacchi**

Resumo

Objetivo: evidenciar a importância do conhecimento farmacológico na odontologia e identificar as principais interações medicamentosas que podem ocorrer nesse âmbito, fornecendo informações para uma prescrição mais segura e eficaz. Revisão de literatura: foi possível observar que as classes mais prescritas na prática odontológica são os anti-inflamatórios não esteroidais (Aines), antibióticos e analgésicos. As interações mais expressivas em relação aos Aines são com anticoagulantes, provocando aumento de risco de sangramento, fármacos anti-hipertensivos, reduzindo a eficácia anti-hipertensiva, e Lítio, aumentando a toxicidade dessa droga; além disso, podem interagir com fármacos como Efavirenz ou Naltrexona, potencializando risco de lesão hepática. Para antibióticos, as interações mais comuns são: com etanol, podendo ocasionar reação tipo dissulfiram; com Etinilestradiol, comprometendo a eficácia contraceptiva; além de interações importantes com anticoagulantes, Isotretinoína e Metotrexato. Opioides associados a benzodiazepínicos ou a outros depressores, como a Amitriptilina, podem resultar em profunda sedação; interações com a Fluoxetina podem diminuir a analgesia. Considerações finais: há significativa possibilidade de interações medicamentosas na odontologia, podendo comprometer a saúde dos pacientes, sendo importante o conhecimento do cirurgião-dentista sobre as possíveis interações e seus potenciais riscos, a fim de evitar complicações durante o tratamento.

Palavras-chave: Farmacologia. Interações medicamentosas. Odontologia.

<http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v24i1.8807>

* Graduada em Odontologia, Universidade Estadual de Londrina, Paraná, Brasil.

** Doutor, Universidade Federal do Mato Grosso, Campus Universitário de Rondonópolis, Instituto de Ciências Exatas e Naturais, Rondonópolis, Mato Grosso.

Introdução

Fármacos são substâncias de estrutura química conhecida que produzem alterações bioquímicas e fisiológicas, enquanto medicamentos são preparações realizadas com um ou mais fármacos, com o propósito de produzir efeitos terapêuticos¹.

Os medicamentos constituem uma das principais ferramentas terapêuticas para recuperação e manutenção da saúde. Assim, é essencial o conhecimento da farmacologia em relação aos medicamentos de modo a compreender o mecanismo de ação e as possíveis interações dessas substâncias^{1,2}.

Essas interações podem ser definidas como alterações na resposta farmacológica devido à administração simultânea ou precedente de outro medicamento, ou concomitantemente com alimentos, podendo ser benéficas, desfavoráveis ou ter significado clínico irrelevante³. Assim, o cirurgião-dentista, como profissional da saúde prescritor, pode se tornar responsável por possíveis interações entre medicamentos⁴.

Dessa maneira, os objetivos deste trabalho são evidenciar, por meio de uma revisão da literatura, a importância do conhecimento relacionado à farmacologia na prática odontológica e estabelecer as principais interações medicamentosas nesse âmbito. Pretende-se, assim, identificar os principais medicamentos utilizados pelos cirurgiões-dentistas e a maneira como se comportam perante o uso concomitante de medicamentos frequentemente utilizados pela população, fornecendo informações para uma prescrição mais segura e eficaz.

Revisão da literatura

Os principais medicamentos de uso sistêmico prescritos pelo cirurgião-dentista são antibióticos, analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais (Aines). Na classe dos antibióticos, a amoxicilina é o antimicrobiano mais prescrito e, em relação aos analgésicos não opioides, a dipirona sódica é o princípio ativo mais utilizado, seguido por paracetamol. Além disso, analgésicos opioides e anestésicos locais são medicamentos de uso

frequente⁵. Sendo assim, na sequência, indicamos as principais classes de medicamentos utilizadas em odontologia, com suas possíveis interações medicamentosas.

Anti-inflamatórios não esteroidais

Aines são medicamentos utilizados na odontologia para tratar quadros de dor e inflamação⁶. Alguns dos mais utilizados na prática odontológica são ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, diclofenaco e cetoprofeno⁷. Costumam ser prescritos principalmente em cirurgias, quando há dor, edema e trismo, procedimentos endodônticos, como quadros de periodontites periapicais agudas, pericementites, abscessos dento-alveolares e também em doenças periodontais, como medicação coadjuvante ao tratamento⁸.

Na Tabela 1, pode-se observar os medicamentos e os efeitos mais importantes relacionados à coadministração com Aines.

Tabela 1 – Efeito das principais interações medicamentosas com Aines

Medicamento	Efeito
Dabigatrana, Enoxaparina, Dicumarol, Varfarina, Altaplast, Heparina	Hemorragia ⁹
Efavirenz, Naltrexona	Toxicidade gastrointestinal, lesões hepáticas ¹⁰
Metotrexato	Supressão da medula óssea, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade ¹¹
Atenolol, Propranolol, Captopril, Losartana, Prazosina, Diltiazem, Hidralazina, Nifedipina	Redução dos efeitos anti-hipertensivos ^{12,13}
Citalopram, Escitalopram, Duloxetine, Fluoxetine, Sertralina e Sibutramina	Possibilidade de sangramento ¹⁴
Lítio	Toxicidade por aumento de concentração plasmática (vômito, fraqueza, visão turva) ¹¹

Fonte: autores.

Antibacterianos

Antibacterianos são substâncias químicas (naturais ou sintéticas) que inibem o crescimento (bacteriostático) ou matam bactérias (bactericida)¹⁵. Na prática odontológica, alguns dos antibacterianos mais utilizados são: amoxicilina, clindamicina, tetraciclina e metronidazol^{7,16}. Esses fármacos costumam ser prescritos nos tratamentos de infecções odontogênicas agudas (complemento de tratamento de canal radicular,

gengivite necrosante ulcerativa, abscessos) e infecções não odontogênicas (tuberculose, sífilis, lepra), além de profilaxia contra infecções focais em pacientes de risco, como em caso de histórico de endocardite bacteriana. Também são utilizados como profilaxia contra infecção local e disseminação sistêmica em cirurgias (extração de dente impactado, cirurgia periapical, implante, enxerto ósseo e tumores benignos)¹⁷.

Na Tabela 2 podemos observar os fármacos e os efeitos mais importantes relacionados à administração com amoxicilina. A Tabela 3 mostra efeitos relacionados à associação de medicamentos com clindamicina. Os efeitos causados pela interação com tetraciclina são descritos na Tabela 4 e, por fim, na Tabela 5, estão representados as interações com metronidazol.

Tabela 2 – Efeito das principais interações medicamentosas com o antibiótico amoxicilina

Medicamento	Efeito
Metotrexato	Efeitos hematológicos ¹⁸
Varfarina, Dicumarol	Potencialização do risco de sangramento ^{9,19}
Etinilestradiol	Redução da eficácia contraceptiva ^{20,21}

Fonte: autores.

Tabela 3 – Efeito das principais interações medicamentosas com o antibiótico clindamicina

Medicamento	Efeito
Atracúrio, Succinilcolina	Depressão respiratória ²²
Verapamil	Toxicidade aguda (bloqueio cardíaco) ²³
Etinilestradiol	Redução da eficácia contraceptiva ^{20,21,24}

Fonte: autores.

Tabela 4 – Efeito das principais interações medicamentosas com o antibiótico tetraciclina

Medicamento	Efeito
Etinilestradiol	Redução da eficácia contraceptiva ²⁵
Carbonato de Cálcio, Hidróxido de Magnésio, Bicarbonato de Sódio, Cimetidina	Diminuição das concentrações séricas de tetraciclina ²⁶
Varfarina, Dicumarol	Potencialização do risco de sangramento ^{9,27}
Digoxina, Digitoxina	Aumento das concentrações séricas de Digoxina/Digoxina (náusea, distúrbio visual, batimento cardíaco irregular) ²⁸
Sulfato Ferroso, Sulfato de Zinco	Biodisponibilidade reduzida de ambos os medicamentos ²⁹
Insulina	Potencialização do efeito hipoglicêmico da Insulina ³⁰

Fonte: autores.

Tabela 5 – Efeito das principais interações medicamentosas com o antibiótico metronidazol

Medicamento	Efeito
Amiodarona, Loperamida	Torsade de pointes (tontura, palpitação, síncope) ³¹
Varfarina, Dicumarol	Potencialização do risco de sangramento ³²
Etinilestradiol	Redução da eficácia contraceptiva ^{20,21,24}
Fenobarbital, Colestiramina	Redução dos efeitos dos nitroimidazóis ³³
Atorvastatina, Cisplatina, Hidralazina, Isoniazida, Levodopa, Talidomida	Neuropatia periférica (queimação, dormência ou dor nas mãos e nos pés) ³⁴
Celecoxibe, Carbamazepina, Lítio	Toxicidade (dor abdominal, vômito, retenção de líquido, insuficiência cardíaca) ^{35,36}
Dissulfiram	Confusão, psicose aguda ³⁷
Etanol	Efeito dissulfiram (rubor, dor de cabeça, dificuldade respiratória, vômito, hipotensão) ^{36,38}

Fonte: autores.

Analgésicos opioides

Os analgésicos opioides são responsáveis pelo controle da dor moderada a severa e incluem tanto agentes naturais como sintéticos. Na odontologia, os opioides são úteis nas desordens temporomandibulares, em situações de dores agudas, quando há exacerbação da dor musculoesquelética e dor pós-operatória em cirurgia oral³⁹. As principais interações medicamentosas com esses fármacos estão representadas na Tabela 6.

Tabela 6 – Efeito das principais interações medicamentosas com analgésicos opioides

Medicamento	Efeito
Etanol	Profunda sedação, depressão respiratória, coma e morte ^{41,42}
Tiopental, Halotano	Apneia ^{43,44}
Benzodiazepínicos	Aumento nos efeitos depressores respiratórios e/ou do Sistema Nervoso Central ⁴⁵
Bupropiona	Potencialização do risco de convulsões ⁴⁶
Quinidina	Possível alívio inadequado da dor ⁴⁷
Metoclopramida	Aumento de disfunção motora da Metoclopramida ⁴⁸

Fonte: autores.

Anestésicos locais

Anestésicos locais são fármacos importantes no manejo da dor em odontologia. O mecanismo de ação desta classe farmacológica se dá pela interrupção da condução do estímulo nervoso por meio do bloqueio, reversível, da condutância dos canais de sódio, impedindo a deflagração do po-

tencial de ação e, consequentemente, inibindo a sensação dolorosa⁴⁰. Alguns medicamentos podem interagir com os anestésicos locais, alguns deles estão listados na Tabela 7, juntamente com os efeitos resultantes dessas interações.

Tabela 7 – Efeito das principais interações medicamentosas com anestésicos locais

Medicamento	Efeito
Tramadol	Potencialização do risco de convulsões ⁴⁹
Beta-bloqueadores (Propranolol, Metoprolol, Atenolol)	Toxicidade (sonolência, alterações do estado mental, bradicardia) ⁵⁰
Atracúrio e bloqueadores neuromusculares	Bloqueio neuromuscular aumentado e/ou prolongado ²²

Fonte: autores.

Discussão

Uma interação medicamentosa ocorre quando há administração prévia ou concomitante de medicamentos, alterando as propriedades farmacológicas de um ou de ambos os medicamentos, aumentando ou reduzindo seus efeitos¹. Quando há aumento de efeito final, esse fenômeno é denominado de sinergismo. Quando há redução de efeito, denomina-se de antagonismo. Muitas vezes, na clínica, a interação medicamentosa é utilizada visando resultados benéficos, como a associação entre amoxicilina e ácido clavulânico. Embora o clavulanato não possua atividade antibiótica significativa, ele possui ação inibitória das β -lactamases, o que previne a degradação da penicilina, bem como a resistência antimicrobiana⁵¹. No entanto, interações medicamentosas podem ser prejudiciais, caso ocorra maior toxicidade da droga afetada (por sinergismo) ou até mesmo uma redução da eficácia (por antagonismo)⁵². Essas interações podem ainda ser classificadas em farmacocinéticas, farmacodinâmicas, fisiológicas/ de efeito, entre outras.

As interações farmacocinéticas se desenvolvem quando um fármaco afeta os processos de absorção, distribuição, biotransformação ou excreção de outro fármaco. O fármaco afetado sofre, portanto, alterações na concentração plasmática, tempo de meia-vida, início de ação, entre outros^{1,52}. Já as interações farmacodinâmicas ocorrem quando um fármaco interfere nos efeitos de outro fármaco no mesmo sítio de ação, ou

seja, envolvendo o mesmo receptor ou enzima⁵³. Embora fármacos possam competir ou interferir diretamente em um mesmo receptor, muitas vezes a interação é indireta, envolvendo diferentes receptores e gerando respostas fisiológicas sinérgicas ou antagônicas. Nesse último caso, pode-se dizer que existe uma interação fisiológica ou “de efeito”¹.

Na presente revisão, nota-se a possibilidade de diversos tipos de interações medicamentosas que podem ocorrer no contexto odontológico. Por exemplo, na Tabela 1, a combinação entre Aines e anticoagulantes orais, como Varfarina, pode aumentar o risco de sangramento. Trata-se de um sinergismo fisiológico, uma vez que combina o efeito antiagregante plaquetário dos Aines por inibição da COX-1 com o efeito inibidor de fatores de coagulação da Varfarina, levando ao aumento de efeito anticoagulante final⁹. Ainda na Tabela 1, pode-se observar redução no efeito anti-hipertensivo de Atenolol (antagonista de receptores α) na presença de Aines (inibidores da COX e, consequentemente, redutores da síntese de prostaglandinas)¹². Essa redução de efeito caracteriza um antagonismo fisiológico, uma vez que, atuando em diferentes vias, promovem efeitos contrários.

Na Tabela 1, observa-se que há a possibilidade de aumentarem os efeitos tóxicos de Lítio na presença de Aines. Esse efeito tóxico resulta do aumento da dose interna de Lítio (que possui uma estreita faixa terapêutica). A eliminação do Lítio ocorre por excreção renal. Contudo, com o uso de Aines e a redução na síntese de determinadas prostaglandinas, há redução no fluxo sanguíneo renal. Isso acarreta uma menor taxa de excreção renal de Lítio e o consequente acúmulo tóxico no organismo^{11,54}. Trata-se, portanto, de um sinergismo farmacocinético.

Nas Tabelas 2, 3 e 4, é possível evidenciar a recorrência de possível interação de antibacterianos com Etinilestradiol (presente nos contraceptivos orais combinados), levando à possibilidade de redução de eficácia contraceptiva. Etilestradiol e outros estrogênios sintéticos sofrem conjugação hepática para aumento de hidrossolubilidade, facilitando a excreção urinária e fecal. Contudo, bactérias da microbiota intestinal são capazes de desconjugar parte desse fármaco, promovendo re-

absorção, processo denominado recirculação entero-hepática¹. Sendo assim, o ciclo entero-hepático pode aumentar a meia-vida de alguns fármacos, como o Etinilestradiol.

Ao se utilizar antibióticos de amplo espectro por longos períodos, pode-se reduzir a microbiota intestinal, levando à redução da ocorrência desse ciclo e, conseqüentemente, da meia-vida do fármaco²¹. Nessa situação, dá-se um antagonismo farmacocinético.

Na Tabela 4, observa-se que a administração da tetraciclina com sulfato ferroso pode diminuir a biodisponibilidade de ambos os fármacos. Isso ocorre porque, quando administrados em conjunto, eles podem formar complexos químicos que impedem a absorção de ambos.

A interação entre etanol e metronidazol, como se vê na Tabela 5, é outro exemplo de sinergismo farmacocinético. Ao reduzir a capacidade enzimática metabolizadora do etanol, o metronidazol provoca acúmulo de acetaldeído (um subproduto tóxico do etanol) no organismo, causando rubor, náusea, queda de pressão arterial, entre outros efeitos⁵⁵. Esse conjunto de sintomas é conhecido como “efeito dissulfiram”.

Na Tabela 6, há um sinergismo de efeito entre opioides e benzodiazepínicos. Ambas as drogas são depressoras do sistema nervoso central, embora atuem em receptores diferentes. Enquanto benzodiazepínicos provocam hiperpolarização neuronal, por reforçarem a ação do neurotransmissor inibitório GABA nos receptores GABA_A, os opioides atuam em receptores μ provocando efeitos neuronais que incluem efluxo de potássio e fechamento de canais de cálcio dependentes de voltagem⁵⁶.

Considerações finais

Na odontologia, pouca atenção é dada para as possíveis interações medicamentosas. Um dos motivos talvez seja o senso geral de que o cirurgião-dentista prescreve pouco e seu arsenal é restrito. Porém, com este trabalho, conclui-se que há significativa possibilidade de importantes interações medicamentosas na prática odontológica, as quais podem comprometer a saúde dos pacientes.

Nesse contexto, tanto a perda de eficácia quanto o aumento de efeito de certos fármacos podem colocar em risco a saúde do paciente odontológico. Dessa forma, conhecer a farmacocinética e a farmacodinâmica das diversas substâncias usadas na prática clínica pode fornecer pistas valiosas na prevenção de interações não desejadas, evitando complicações durante o tratamento.

Abstract

Objective: to highlight the importance of pharmacological knowledge in dentistry and to identify the main drug interactions that may occur in this area, providing information for a safer and more effective prescription. Literature review: It is possible to observe that the most prescribed classes in dental practice are NSAIDs, antibiotics and analgesics. The most significant interactions with NSAIDs occur with anticoagulants (which cause increased risk of bleeding), antihypertensive drugs (which reduce anti-hypertensive efficacy) and lithium, which increase the toxicity of this drug. In addition, NSAIDs may interact with drugs such as Efavirenz or Naltrexone, which increase the risk of liver damage. For antibiotics, the most common interactions take place with ethanol, (which may lead to disulfiram-like reactions), ethinyl estradiol (which compromise contraceptive efficacy); in addition to important interactions with anticoagulants, isotretinoin and methotrexate. Opioids, associated with benzodiazepines or other depressants such as amitriptyline, may result in heavy sedation; while interaction with fluoxetine may decrease analgesia. Final considerations: there is a significant possibility of drug interactions in dentistry, which may compromise patients' health. The dental surgeon's knowledge about possible interactions and their potential risks is important in order to avoid complications during treatment.

Keywords: Pharmacology. Drug interactions. Dentistry.

Referências

1. Rang H, Dale M, Ritter J, Flower R, Henderson G. Rang & Dale Farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
2. Vieira FS. Possibilidades de contribuição do farmacêutico para a promoção da saúde. Ciênc Saúde Coletiva 2007; 12(1):213-20.
3. Secoli SR. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica de enfermagem. Rev da Esc Enferm da USP 2001; 35(1):28-34.

4. Moore PA, Gage TW, Hersh EV, Yagiela JA, Haas DA. Adverse drug interactions in dental practice: interactions involving antibiotics. *J Am Dent Assoc American Dental Association* 1999; 130(1):47-54.
5. Sarkar C, Das B, Baral P. An audit of drug prescribing practices of dentists. *Indian J Dent Res* 2004; 15(2):58-61.
6. Gómez-Moreno G, Guardia J, Cutando A, Calvo-Guirado JL. Pharmacological interactions of anti-inflammatory-analgesics in odontology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14(3):81-9.
7. Roda RP, Bagán JV, Soriano YJ, Romero LG. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dental practice. A review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12(1):10-8.
8. Bortoluzzi MC, Manfro R. Ensaio clínico randomizado comparativo do nível de dor pós-operatória da cirurgia dentária tratados com naproxeno ou celecoxibe: estudo piloto. *RGO* 2007; 55(4):343-7.
9. Penning-Van Beest F, Erkens J, Peterson KU, Koelz HR, Herings R. Main comedications associated with major bleeding during anticoagulant therapy with coumarins. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61(5-6):439-44.
10. Elsharkawy AM, Schwab U, McCarron B, Burt AD, Daly AK, Hudson M, et al. Efavirenz induced acute liver failure requiring liver transplantation in a slow drug metaboliser. *J Clin Virol* 2013; 58(1):331-3.
11. Brouwers JR, de Smet PA. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27(6):462-85.
12. Nascimento DM do, Pigoso AA. Interação medicamentosa entre anti-hipertensivos e anti-inflamatórios não esteroidais drug interaction between antihypertensive and NSAIDs. 2013 [cited 2018 Dec 21]; 1:14-7. Available from URL: <http://www.uniararas.br/revistacientifica>.
13. Wong DG, Spence JD, Lamki L, Freeman D, McDonald JW. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on control of hypertension by beta-blockers and diuretics. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1986 May 3 [cited 2018 Dec. 21]; 1(8488):997-1001. Available from URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2871333>.
14. Sliva CS, Klafke JF de P, Oliveira MLR, MaK N, Hachmann MVOT, Alberguini VA, et al. Principais interações medicamentosas dos anti-inflamatórios não-esteroidais mais empregados na odontologia. *Ação Odonto* 2018; 1(1):18.
15. Guimarães DO, Momesso L da S, Pupo MT. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Quim Nov* 2010; 33(3):667-79.
16. Becker DE. Adverse drug reactions in dental practice. *Am Dent Soc Anesthesiol* 2014; 3006(14):26-34.
17. Roda RP, Bagán JV, Bielsa JMS, Pastor EC. Antibiotic use in dental practice. A review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12(12):186-92.
18. Ronchera CL, Hernandez T, Peris JE, Torres F, Granero L, Jimenez NV, et al. Pharmacokinetic interaction between high-dose methotrexate and amoxycillin. *Ther Drug Monit* 1993; 15(5):375-9.
19. Durando C, Gelaye A, Durando C. Acute warfarin toxicity: an unanticipated consequence of amoxicillin/clavulanate administration. *Am J Case Rep* [Internet]. 2014 [cited 2018 Oct 30]; 15:45-8. Available from URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24494060>.
20. Bauer KL, Wolf D. Do antibiotics interfere with the efficacy of oral contraceptives? *J Fam Pract* 2005; 54(12):1079-80.
21. Weaver K, Glasier A. Interaction between broad-spectrum antibiotics and the combined oral contraceptive pill. *Contraception* 1999; 59(99):71-8.
22. Alencar AFF, Louzada LAL, Jorge JC, Sá MC. Adversities related to neuromuscular blockade and reversal. *Rev Médica Minas Gerais* [Internet]. 2016; 26(Supl 1):22-33. Available from URL: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2238-3182.20160005>.
23. Kishore K, Raina A, Misra V, Jonas E. Acute Verapamil Toxicity in a Patient with Chronic Toxicity: Possible Interaction with Ceftriaxone and Clindamycin. *Ann Pharmacother* [Internet]. 1993 Jul 4 [cited 2018 Oct. 30]; 27(7-8):877-80. Available from URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8364267>.
24. Cruz EP, Carpiné JA de A, Araujo ILP, Ribeiro PGBM. Interações medicamentosas e a odontologia. *Rev Uningá* 2017; 51(2):39-44.
25. DeRossi SS, Hersh EV. Antibiotics and oral contraceptives. *Dent Clin North Am* 2002; 46(4):653-64.
26. Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci* 2013; 18(7):601-10.
27. Santana EC, Vitorino FG, Suchara EA. Posso usar a varfarina em conjunto com outros medicamentos? *Rev Panorâmica Online* 2015; 18:36-47.
28. Oliveira TF, Lima-Dellamora E. Interações potencialmente perigosas: proposta de uma lista de referência para pediatria. *Rev Bras Farm Hosp Serv* 2013; 4(3):17-23.
29. Neuvonen PJ. Interactions with the Absorption of Tetracyclines. *Drugs* 1976; 11(1):45-54.
30. Dalpe-Scott M, Heick HMC, Begin-Heick N. Oxytetracycline treatment improves the response to insulin in the spontaneously diabetic (BB) rat. *Diabetes* 1982; 31(1):53-9.
31. Kounas SP, Letsas KP, Sideris A, Efraimidis M, Kardaras F. QT interval prolongation and torsades de pointes due to a coadministration of metronidazole and amiodarone. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28(5):472-3.
32. Lima N. Varfarina: uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas. *Rev Port Clin Geral* 2008; 24:475-82.
33. Coelho PV, Brum CA. Interações de medicamentos antibacterianos em prescrições de um hospital público de Minas Gerais. *Rev Bras Farm* 2012; 93(3):341-6.
34. Argov Z, Mastaglia FL. Drug-induced peripheral neuropathies. *Br Med J BMJ Publishing Group* 1979; 1(6164):663-6.
35. Patterson BD. Possible interaction between metronidazole and carbamazepine. *Ann Pharmacother* 1994; 28(11):1303-4.
36. Sanguanini B, Pirovano AG, Slaviero BM, Visoná JP da S, Mathias P, Tozzo S, et al. Principais interações medicamentosas dos antibióticos mais empregados na odontologia. *Ação Odonto* 2018; 1(1):17-17.
37. Rothstein E, Clancy DD. Toxicity of Disulfiram Combined with Metronidazole. *N Engl J Med* 1969; 280(18):1006-7.
38. Harries DP, Sunderland G. Metronidazole and alcohol: potential problems. *Scott Med J* 1990; 35(6):179-80.
39. Peixoto RF. Controle da dor pós-operatória em cirurgia oral. *Rev Bras Ciências da Saúde* 2011; 15(4):465-70.
40. Carvalho JCA. Farmacologia dos anestésicos locais. *Rev Bras Anesthesiol* 1994; 4(1): 75-82.
41. Girre C, Hirschhorn M, Bertaux L, Palombo S, Dellatolas F, Ngo R, et al. Enhancement of propoxyphene bioavailability by ethanol. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41(2):147-52.

42. McCance-Katz EF, Sullivan LE, Nallani S. Drug Interactions of Clinical Importance among the Opioids, Methadone and Buprenorphine, and Other Frequently Prescribed Medications: a Review. *Am J Addict* 2010; 19(1):4-16.
43. Dundee JW, Halliday NJ, McMurray TJ, Harper KW. Pretreatment with opioids: The effect on thiopentone induction requirements and on the onset of action of midazolam. *Anaesthesia* 1986; 41(2):159-61.
44. Inagaki Y, Kuzukawa A. Effects of epidural and intravenous buprenorphine on halothane minimum alveolar anesthetic concentration and hemodynamic responses. *Anesth Analg* 1997; 84(1):100-5.
45. Nunes BS, Medeiros Bastos F. Efeitos Colaterais Atribuídos ao uso indevido e prolongado de Benzodiazepínicos. *Saúde Ciência em Ação* 2016; 3(1):71-82.
46. Sheehan DV, Welch JB, Fishman SM. A case of bupropion-induced seizure. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174(8):496-8.
47. Sindrup SH, Arendt-Nielsen L, Brøsen K, Bjerring P, Angelo HR, Eriksen B, et al. The effect of quinidine on the analgesic effect of codeine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42(6):587-91.
48. Kamerman PR, Becker N, Fick LG. Interactions between metoclopramide and morphine: enhanced antinociception and motor dysfunction in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34(1-2):106-12.
49. Gardner JS, Blough D, Drinkard CR, Shatin D, Anderson G, Graham D, et al. Tramadol and seizures: a surveillance study in a managed care population. *Pharmacotherapy* 2000; 20(12):1423-31.
50. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog* 2012; 59(2):90-101.
51. Salvo F, Polimeni G, Moretti U, Conforti A, Leone R, Leoni O, et al. Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid: data from spontaneous reporting in Italy. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(1):121-6.
52. Kawano DF, Pereira LRL, Ueta JM, Freitas O de. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? *Rev Bras Ciências Farm* 2006; 42(4):487-95.
53. Wannmacher L, Ferreira MBC. *Farmacologia clínica para dentistas*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
54. Bertollo AL, Demartini C, Piatto AL. Interações medicamentosas na clínica odontológica. *Rev Bras Odontol* 2013; 70(2):120-4.
55. Moraes TC, Vicentini CB, Bergamaschi C de C, Ramaciato JC, Motta HL. Reações adversas e interações medicamentosas relacionadas ao uso de antimicrobianos. *Braz J Periodontol* 2013; 23(01):19-23.
56. Golan DE, Tashjian Jr. AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012.

Endereço para correspondência:

André Demambre Bacchi
Avenida dos Estudantes, 5.055, Cidade
Universitária
CEP 78735-90, Rondonópolis, MT, Brasil
Telefone: (43) 99105-0127
E-mail: andre.bacchi@outlook.com

Recebido: 30/10/18. Aceito: 06/03/19.