

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CUIDADO ODONTOLÓGICO DO PACIENTE SOB USO DE ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA

CONSIDERATIONS ABOUT THE DENTAL CARE OF SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS' USERS

Lia Silva de Castilho¹
Mauro Henrique Nogueira Guimarães de Abreu²
Maria Auxiliadora Parreiras Martins³
Edson Perini⁴

RESUMO

O consumo de antidepressivos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (SSRI's) aumentou, nos últimos anos, em todo o mundo. O sucesso deste medicamento se deve à sua eficácia e sua baixa incidência de reações adversas. Com o aumento do seu emprego, entretanto, os registros de reações adversas relacionadas aos distúrbios hemorrágicos, especialmente no trato gastrointestinal, também têm sido mais frequentes. Embora o evento parece ser raro, certas interações medicamentosas inspiram preocupação na comunidade médica. Entre essas interações, o uso concomitante de SSRI's e antiinflamatórios não esteróides (AINES), muito empregados na odontologia, despertam especial interesse e é o alvo desta revisão da literatura.

Descritores: Antidepressivos; Antiinflamatórios não esteróides; Hemorragia; Reações Adversas

INTRODUÇÃO

Os distúrbios da coagulação são de particular interesse para a odontologia. Muitos são os procedimentos capazes de provocar sangramento que fazem parte do cotidiano do cirurgião-dentista, seja ele clínico geral ou especialista. As exodontias e cirurgias periodontais são os procedimentos clássicos nos quais a cascata da coagulação está envolvida.

Diante do exposto, o profissional deve estar atento aos possíveis fatores que podem interferir no processo de formação do coágulo e da cicatrização. O uso de medicamentos previamente pelo paciente e as interações medicamentosas a partir de medicamentos prescritos pelo cirurgião-dentista devem merecer sua especial atenção.

A literatura médica contém sucessivos casos de distúrbios hemorrágicos em pacientes sob o uso dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (Serotonin Selective Reuptake Inhibitors- SSRI's): citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina

¹ Professora Assistente do Departamento de Odontologia Restauradora da Faculdade de Odontologia da UFMG, Doutoranda em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da UFMG.

² Professor Titular do Curso de Odontologia do Centro Universitário Newton de Paiva; Professor de Educação Superior da Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual de Montes Claros.

³ Professora da Faculdade de Farmácia da Universidade de Itaúna

e sertralina. Estes distúrbios são acentuados pelo uso concomitante de antiinflamatórios não esteróides (AINES), medicamentos freqüentemente prescritos na odontologia, do ácido acetilsalicílico e da warfarina. Indivíduos que possuem história prévia de distúrbios hemorrágicos e pacientes idosos apresentam maior propensão a esta reação adversa.

Neste estudo é realizada uma revisão da literatura baseada numa busca sistemática nos portais ao banco de dados Medline, nos anos de 1966 a 2006 e utilizando as seguintes palavras-chave combinadas com selective serotonin reuptake inhibitors: bleeding, blood, coagulation, hemorrhage, ulcer. Os critérios de inclusão dos artigos eram: presença de dados epidemiológicos sobre a reação adversa em questão, descrição de prováveis mecanismos de indução dos distúrbios na coagulação, discussão sobre as prováveis interações medicamentosas com os SSRI's e seus registros de ocorrências em países cuja farmacovigilância é sistematicamente realizada. A busca foi complementada através de pesquisa nas bases de dados dos seguintes editores hospedados no Portal Capes: Blackwell- www.blackwell-synergy.com, HighWire Press- www.highwire.org, Science Direct Online- www.sciencedirect.com, PubMed Central: PMC- www.pubmedcentral.nih.gov.

REVISÃO DA LITERATURA

De um total de 43 artigos acessados na íntegra optou-se pelo trabalho com 28 deles que preenchiam mais apropriadamente os requisitos prévios.

Dados epidemiológicos sobre a ocorrência de eventos hemorrágicos e uso de SSRI's

Apesar dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (Serotonin Selective Reuptake Inhibitors- SSRI's) apresentarem uma baixa freqüência de reações adversas, o aumento do seu emprego na população mundial fez com que reações ao medicamento menos relatadas na literatura se tornassem mais prevalentes¹.

Em poucos anos ocorreu um aumento no número de casos de distúrbios hematológicos e estes têm sido relacionados ao uso de SSRI's, incluindo casos de anemia aplástica², equimose, epistaxe, sangramento hemorroidário interno, menorragia, ulceração com hemorragia, petéquias, melena¹, sangramento vaginal³, hemorragia em recém-nascido de mãe usuária de SSRI's⁴, necessidade de transfusões sanguíneas pós-cirúrgicas⁵ e, principalmente, sangramentos no trato gastrointestinal⁶. Estes efeitos não são observados entre usuários de antidepressivos tricíclicos⁷.

Apesar de existirem uma série de relatos de casos clínicos sobre casos de complicações hematológicas decorrentes ao uso de SSRI's, estas parecem ser raras em termos populacionais². Tais reações adversas ao medicamento estão relacionadas principalmente ao uso de sertralina e fluoxetina. De uma forma geral, os efeitos deixam de existir com a suspensão do tratamento e retornam com o re-início da terapia. O risco aumentado é clinicamente importante em octogenários e em pacientes com relatos de distúrbios hemorrágicos e/ou sangramento no trato gastrointestinal superior^{6,8}.

Os registros de complicações hemorrágicas com medicamentos mais novos (como o escitalopran) são mais raros. Eventos desta natureza também foram registrados com compostos que exibem atividade parcial de inibição seletiva da recaptação de serotonina como a venfalexina ou trazodona. Considerando o alarmante aumento mundial no uso de antidepressivos e a introdução de uma nova geração destes compostos como a duloxetina, a dapoxetina, a litoxetina e a tamoxetina, o risco de eventos envolvendo sangramento continua a aumentar⁹.

A partir dos dados recolhidos dos bancos de informações sobre clínica geral da Inglaterra (General Practice Research Database), realizou-se um estudo caso-controle com bases populacionais envolvendo 1651 casos de sangramento no trato gastrointestinal superior, 248 casos de úlcera perfurada e 10000 controles pareados por idade, gênero e ano em que ocorreu o evento. O banco de dados empregado contém dados demográficos dos pacientes, diagnósticos médicos, referências às consultas, hospitalizações e prescrições. Os autores calcularam, com base no estudo, uma incidência de 1 caso/8000 prescrições. O risco relativo foi de 1,4 (1,1-1,9) e concluem que os SSRI's aumentam o risco de sangramento gastrintestinal com uma magnitude equivalente a uma dose baixa de ibuprofeno¹⁰.

Outro estudo de coorte foi realizado recolhendo informações sobre a fluoxetina, fluvoxamina, sertralina e paroxetina do Drug Safety Research Unit (DSRU) que está contido dentro de um banco de dados denominado Prescription Events Monitoring (PEM). O PEM é empregado como uma forma de farmacovigilância na Inglaterra. O total de eventos hemorrágicos mostrou que não existem diferenças entre a taxa de sangramento anormal para o primeiro mês, como para o segundo e sexto mês após o início da terapia para com SSRI's pesquisados. O estudo apontou uma fraca evidência que suporta a hipótese de

que o uso de SSRI eleva o risco de eventos hemorrágicos entre a população usuária destes medicamentos ¹¹.

O uso de SSRI's não demonstrou estar associado com o risco de Acidente Vascular Cerebral (AVC) na Inglaterra Este estudo identificou 65 casos de hemorragia intracraniana de 1990 a 1997, a partir de dados coletados do General Practice Research Database. Os casos foram pareados a 254 controles ¹². Layton et al.¹¹ criticam este trabalho devido ao pequeno número de casos. Para eles, o poder estatístico com esta pequena amostra era insuficiente para detectar uma grande mudança no risco entre usuários tanto de SSRI's e de antidepressivos tricíclicos.

Esta associação também não foi verificada na Dinamarca, nem com o risco de AVC hemorrágico nem com o risco de AVC isquêmico e o uso de SSRI's ¹³.

Dalton et al. ¹⁴ identificaram todos os usuários de antidepressivos no banco de dados Pharmaco Epidemiologic Prescription Database de North Jutland, Dinamarca, de janeiro de 1991 a dezembro de 1995. Foram detectados os casos de hospitalização por sangramento gastrointestinal entre os grupos de usuários e não usuários de antidepressivos. Observou-se um risco 3,6 vezes maior de internação entre usuários de SSRI's comparados ao grupo de não usuários.

Um estudo de coorte foi realizado a partir de dados coletados entre 1992 a 2000 com mais de 64000 usuários de antidepressivos na Holanda (PHARMO database). Identificaram-se os casos como pacientes hospitalizados para diagnóstico primário de sangramento e foram comparados controles por idade e gênero. A exposição foi classificada como alta, intermediária ou baixa à inibição da recaptação de serotonina. Encontrou-se uma associação estatisticamente significativa entre o grau de inibição da recaptação de serotonina por antidepressivos e o risco de admissão hospitalar por sangramento ¹⁵.

Serebrany⁹ analisou 120 artigos contidos no Medline e mais de 50.000 páginas da Internet relacionando o uso de SSRI's com eventos hemorrágicos. Suas conclusões apontam que, independentemente da marca, esses medicamentos estiveram ligados a um aumento no risco de eventos hemorrágicos. Apesar de serem raros, a sua incidência está aumentando e os médicos precisam ter cuidados adicionais especialmente entre pacientes que apresentam defeitos plaquetários congênitos e entre aqueles que estão em tratamento com medicamentos que possuam efeitos anticoagulantes.

Tal como a aspirina, os resultados na coagulação observados com o uso de SSRI's têm levado a área médica a ponderar sobre os benefícios desta medicação em pacientes com doença coronariana. Pacientes deprimidos demonstram uma agregação plaquetária 40% mais alta e as suas propriedades procoagulantes são aumentadas quando comparadas à dos indivíduos-controle saudáveis. A modulação da atividade plaquetária tem sido sugerida como um possível mecanismo responsável pela reduzida mortalidade cardiovascular na depressão maior depois de uma terapia com SSRI's. Os efeitos do medicamento sobre a coagulação podem estar diretamente relacionados à associação entre tratamento da depressão e melhora do quadro dos doentes coronarianos^{16, 17, 18}.

A literatura, entretanto, é divergente neste aspecto. Meier et al.¹⁹ realizaram um estudo caso-controle com base populacional na Inglaterra a partir de dados do General Practice Research Database com um total de 3319 pacientes e 13139 controles com até 75 anos. Não foram evidenciadas alterações significativas no risco de desenvolvimento do primeiro infarto agudo do miocárdio em indivíduos livres de doenças cardiovasculares crônicas e de doenças metabólicas predisponentes. Tata et al.²⁰, usando o mesmo banco de dados, também não encontraram associação entre o uso de SSRI's e infarto agudo do miocárdio, independente do tempo de uso da medicação.

Mecanismo de ação

Os efeitos anticoagulantes dos SSRI's são amplos e bem definidos envolvendo: diminuição da afinidade da agregação plaquetária, bloqueio da mobilização do cálcio intraplaquetário e redução da secreção plaquetária em resposta ao colágeno⁹.

As plaquetas humanas recapturam ativamente a serotonina (5HT-hidroxitriptamina), a armazenam em grânulos elétron-densos, tal como agregados moleculares com ATP e cálcio e a liberam juntamente com a adenina nucleotídeo e outros fatores plaquetários, sob estímulo²¹.

Mais de 99% da serotonina é armazenada nas plaquetas. Sob circunstâncias normais, as plaquetas liberam a serotonina no local de lesões vasculares, levando à agregação plaquetária e vasodilatação (permitindo coagulação sem trombose). A literatura relata que após 12 semanas de tratamento com fluvoxamina (100-200 mg/dia) os níveis de serotonina nas plaquetas são reduzidos em 11

% dos valores tomados antes do início do tratamento¹. Como os SSRI's bloqueiam a captação de serotonina pelas plaquetas, é de se esperar que tais medicamentos poderiam causar distúrbios na agregação plaquetária e aumento do tempo de sangramento^{1,6}.

Um possível mecanismo de ação para explicar o sangramento induzido pelos SSRI's seria a capacidade destes medicamentos de inibir a enzima óxido-nítrico sintase. Tal inibição leva a um decréscimo na formação do óxido nítrico a partir da L-arginina. O óxido nítrico é essencial para ativar a enzima guanilato ciclase para estimular a formação de guanosina cíclica monofosfato, a qual atua no relaxamento do músculo liso e regula a agregação plaquetária. Um decréscimo no nível da guanosina monofosfato tem sido implicado na indução da disfunção sexual por SSRI por diminuição da habilidade para relaxamento da musculatura lisa. A liberação de eicosanóides, incluindo a prostaglandina E2, pode influenciar a regulação da agregação plaquetária. Os distúrbios de regulação desta agregação, através da diminuição do óxido nítrico, podem, igualmente, mediar o sangramento mediado pelos SSRI's²².

De Abajo et al.¹⁰, relatam que a liberação de serotonina das plaquetas é um importante passo para a coagulação, principalmente em presença de colágeno, trombina e ADP. A baixa frequência do efeito inibitório da coagulação indica que, somente em certas circunstâncias, esta inibição ficaria patente clinicamente, provavelmente, quando mecanismos alternativos não são hábeis para compensar o efeito.

As plaquetas capturam esta amina da circulação através de um mecanismo idêntico ao usado pelos neurônios. Além do efeito resultante da inibição da recaptura pelos SSRI's, tem sido proposto que a resultante hiperserotoninemia poderia contribuir com um aumento na fragilidade^{21,23} e modificação do tônus vascular²³.

Existem indícios que os SSRI's podem modular a função plaquetária por uma via independente e diferente dos mecanismos habituais. Esta via está relacionada ao metabolismo da serotonina envolvendo outros receptores plaquetários. A combinação dos SSRI's com tienopiridinas e inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa poderia ser considerada na explicação dos mecanismos que levam aos efeitos destes medicamentos sobre a coagulação¹⁶.

As análises do sangue de usuários de SSRI's revelam contagem de plaquetas normal, o tempo de protrombina

e a tromboplastina parcialmente normais, prolongamento no tempo de sangramento e diminuição na agregação plaquetária em resposta à adenosina 5'-difosfato e adrenalina¹.

Importância odontológica da interação entre SSRI's X AINES

Tendo em vista o alto número de prescrições dos AINES entre cirurgiões-dentistas²³, sua possível interação com os SSRI's, levando a distúrbios no tempo de sangramento, desperta especial atenção na odontologia²⁵ e considerando, ainda, que na área odontológica a discussão sobre esta interação é incipiente, serão apresentados estudos epidemiológicos sobre a interação SSRI's x AINES.

No estudo de De Abajo et al.¹⁰, o uso dos AINES e SSRI's concomitantemente aumentou o risco de hemorragias para além da soma dos efeitos de cada medicamento em separado: OR 15,6 (6,6-36,6) e uma menor interação com aspirina OR= 7,2 (3,1-17,1).

Jong et al.⁷ realizaram um estudo de coorte na Holanda para investigar a associação entre o uso de fármacos antidepressivos, com ou sem o uso concomitante de AINES e o risco de reações adversas gastrintestinais. Os resultados demonstraram que o uso dos SSRI's esteve associado com o uso de fármacos para úlceras pépticas, indicando um leve aumento, mas não significativo, do risco de acometimento de úlcera péptica quando se compara com o grupo de usuários de antidepressivos tricíclicos. A utilização concomitante de SSRI's e AINES, entretanto, aumentou fortemente a taxa da incidência da primeira prescrição de medicamentos para úlceras pépticas entre os seus usuários, indicando um significativo aumento do risco para o acometimento deste tipo de lesões quando se compara com o grupo de usuários de antidepressivos tricíclicos e AINES. Os autores ainda sugerem que o aumento no risco de distúrbios gastrintestinais decorrentes do uso concomitante de AINES e SSRI's pode estar subestimado tendo em vista que, na Holanda, os AINES não são reembolsados e também podem ser vendidos sem prescrição.

No estudo de Dalton et al.¹⁴, se os SSRI's eram usados conjuntamente com AINES ou ácido acetilsalicílico, o risco de sangramento aumentava para 12,2 e 5,2 respectivamente. Para usuários de outros antidepressivos a

taxa de sangramento não foi aumentada significativamente.

Os dados populacionais, entretanto, são conflitantes. Tata et al.²⁶ realizaram um estudo caso controle com 11261 casos com sangramento gastrointestinal e 53156 controles pareados por gênero, idade e dados sobre primeiros cuidados. Os dados foram coletados do THIN, um banco de dados de registros médicos computadorizados da Inglaterra e País de Gales. O objetivo deste estudo era quantificar o risco de sangramento gastrointestinal associado à concomitante exposição aos AINES e aos SSRI's. Encontrou-se um aumento no risco bem menor ao encontrado por De Abajo et al.¹⁰ Os autores concluíram que o aumento do risco de sangramento gastrointestinal não é substancialmente aumentado quando AINES e SSRI's são prescritos em conjunto quando comparados com o seu uso individual. Este aumento era similar quando se pesquisava a associação de AINES e antidepressivos tricíclicos. Os resultados apontam que o pequeno aumento do risco de sangramento gastrointestinal em pessoas que receberam os dois medicamentos se deve, principalmente ao uso dos AINES. Os autores finalizam afirmando que não há motivos de alarme para prescrever antidepressivos e AINES, principalmente entre a população idosa, um dos grupos populacionais que mais consome tais medicamentos.

Paton e Ferrier⁸, em sua revisão de literatura relatam que os mecanismos pelos quais AINES e SSRI's estão associados com o sangramento, especialmente gastrointestinal, diferem entre si. Os AINES causam danos à mucosa gastrointestinal diretamente, enquanto os SSRI's reduzem a efetividade do mecanismo normal de coagulação. O ácido acetilsalicílico executa os dois mecanismos. O risco absoluto adicional de um sangramento no trato gastrointestinal superior (requerendo admissão hospitalar) com uma prescrição de SSRI é de 1 em 300 pacientes por ano, mas a co-prescrição deste medicamento com o ácido acetilsalicílico aumenta o risco para 1 por 220 pacientes/ano e com o AINE para 1 em 80 pacientes/ano. O risco com a utilização única de AINE é de 1 em 200 pacientes/ano.

Alguns AINES são substratos do citocromo P450C9, como o diclofenaco e o ibuprofeno, enquanto outros exemplares desta classe de medicamentos, como o ketoprofeno, não o são. O celecoxib e o rofecoxibe, inibidores da ciclooxigenase do tipo 2, não são significativamente metabolizados por este complexo

enzimático. Por outro lado, os SSRI's diferem com relação às propriedades antagônicas a esta enzima. A fluvoxamina é um forte bloqueador da CYP2C (levando a um aumento no risco de interações farmacocinéticas com seus substratos), enquanto a finidade de outros SSRI's (por exemplo, a sertralina) é frágil. Antidepressivos tricíclicos freqüentemente usados, como a amitriptilina ou a clomipramina, não são inibidores significativos da CYP2C9. Espera-se que, pois, o risco relativo de interações deve variar dentro da classe dos SSRI's ²⁷.

Os autores supra-citados, ao analisarem o trabalho de Jong et al.⁷ concluem que os resultados observados podem ser devidos a específicas interações farmacocinéticas. O aumento do risco de reações adversas gastrintestinais com a combinação de SSRI's e AINES se deve mais ao aumento das concentrações plasmáticas dos AINES quando combinados a tipos especiais de SSRI's, como a fluvoxamina. Sem a análise separada da inibição e não inibição da CYP2C por SSRI's por um lado e considerações sobre seus substratos por outro, a conclusão de que o grupo dos inibidores seletivos da serotonina em combinação com AINES causam um aumento do risco de sangramento gastrintestinal é prematura.

Existe muita preocupação com o uso concomitante da warfarina e SSRI's devido aos relatos de incidentes hemorrágicos em pacientes que receberam esta combinação. Os SSRI's e a warfarina não competem pelo mesmo sítio. Portanto, não poderá haver um aumento na atividade da warfarina por deslocamento da ligação protéica. Uma explicação plausível seria a de que a interação SSRI-warfarina envolve o sistema P-450. A fluvoxamina inibe o sistema P4501A2, o qual é parcialmente responsável pelo metabolismo da warfarina. Desta forma, níveis de warfarina e tempo de protrombina poderiam aumentar quando estas drogas são co-prescritas. Também parece que o sistema P45002C9 (o qual é inibido pela fluoxetina) é parcialmente responsável pelo metabolismo da warfarina ¹.

Segundo Spina et al.²⁸, o efeito inibidor da fluoxetina no metabolismo CYP2C9-mediado da S-warfarina ativa é o mecanismo aventado como mais provável para explicar esta grave interação medicamentosa. Quanto à fluvoxamina, esta interação também se mostra muito séria. O uso da fluvoxamina por 2 semanas, em um regime estável com warfarina, produz um aumento de 65% na concentração deste último medicamento no plasma. Neste

caso, o mecanismo de ação é complexo: a fluvoxamina deve aumentar diretamente os níveis plasmáticos de S-warfarina, através de um moderado efeito inibitório do CYP2C9. Por outro lado, a fluvoxamina é um potente inibidor do CYP1A2 que possui um efeito de aumentar os níveis da R-warfarina que reduz a atividade da CYP2C2 e assim aumenta o efeito da S-warfarina.

Tendo em vista a base fisiológica da associação entre SSRI's e eventos hemorrágicos, é importante ressaltar que existem grupos de pessoas (incluindo pacientes que serão submetidos a cirurgias) para as quais um risco mais alto de aumento no tempo de sangramento pode trazer grandes danos^{1,9}.

Quando o sangramento é considerado uma reação adversa ao SSRI's, o tratamento com este medicamento deve ser suspenso. O psiquiatra e o hematologista devem ser procurados o mais rapidamente possível. A resposta clínica ao relato ou observação de hemorragias depende da gravidade ou significância dos sintomas. Não há dúvidas sobre a relevância deste potencial efeito adverso para pacientes que serão submetidos a uma cirurgia, mas ainda que a suspensão do uso do SSRI seja um procedimento sensato, a decisão deverá ser analisada em termos do estado psiquiátrico do paciente¹. outra alternativa seria a de substituir os SSRI's por antidepressivos tricíclicos^{7,8}.

Movig et al.⁵ realizaram um estudo caso-controle a partir de um banco de dados contendo todas as informações sobre cirurgias ortopédicas realizadas na região de Tilburg, Holanda, de janeiro de 1999 a dezembro de 2000. Foram compilados deste banco de dados todos os requerimentos de transfusão de sangue e todos os dados laboratoriais destes pacientes. O objetivo deste estudo era investigar o risco de transfusões sanguíneas perioperatórias realizadas em pacientes a serem submetidos a cirurgias ortopédicas em uso de antidepressivos. O primeiro grupo de usuários de antidepressivos consumia: hidróclorido de clomipramina, hidróclorido de fluoxetina, maleato de fluvoxamina, paroxetina, hidróclorido de sertralina e hidróclorido de venfalexina. Clomipramina e venfalexina foram incluídos neste grupo porque ambos os medicamentos são conhecidos como potentes antagonistas do mecanismo de recaptação de serotonina. O segundo grupo consistia de usuários de antidepressivos com ação não seletiva serotoninérgica. O uso de cada um dos seguintes antidepressivos: fluoxetina, clomipramina, venfalexina, fluvoxamina e sertralina esteve estatisticamente associado ao aumento de perda de

sangue durante a cirurgia. O risco de transfusão quadruplicou para o primeiro grupo de usuários de antidepressivos. O emprego de co-medicação como AINES, metotrexato ou suplementação de ferro também aumentou este risco.

Uma alternativa para se evitar o problema das reações adversas gastrintestinais e hemorrágicas poderia ser o uso do AINE por uma duração mais curta ou em dosagem menor ou ainda se poderia prescrever o acetaminofeno⁷ ou a dipirona em seu lugar. Existem poucos estudos sobre a interação SSRI's e inibidores da cicloxigenase^{2,7,8}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É de se esperar, portanto, que também na área odontológica, cirurgias periodontais, e as demais cirurgias buco-maxilo-faciais possam provocar sangramentos significativos em usuários de SSRI's. Como os AINES são muitas vezes prescritos como medicação pós-cirúrgica em odontologia, o cuidado com os pacientes supra citados deve ser redobrado. É fundamental que, durante o atendimento odontológico do paciente em tratamento com SSRI's o cirurgião-dentista evite a prescrição de AINE's (por exemplo nos casos de pericementite, flare-up, entre outros).

Quando for necessário realizar algum procedimento cirúrgico odontológico em paciente que se utiliza de algum tipo de medicamento que possa alterar o tempo de sangramento, a discussão prévia do caso com o médico do paciente é fundamental pois, o cirurgião-dentista não deverá tomar nenhuma decisão de suspensão da terapia sem o conhecimento e o aval do médico responsável.

ABSTRACT

The consumption of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI's) has increased in recent years around the world. The success of these drugs is due to its efficacy and low incidence of adverse drug reactions. However, considering the increase of their use, reports of adverse drug reactions related to hemorrhage disorders, specifically in the gastrointestinal tract have also been more frequent.

Even though this event seems to be rare, certain drug interactions are causing concern among medical community. Among these interactions, concomitant use of SSRI's and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's), frequently prescribed in dentistry, are of special interest and are the center of this literature review.

Key words: Antidepressants; Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; haemorrhage; adverse drug reactions.

REFERÊNCIAS

- 1 Goldberg RJ, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: Infrequent medical adverse effects. *Arc. Fam.Med.* 1998; 7:80-84.
- 2 Bosch X, Vera M, Aplastic anaemia during treatment with fluoxetine. *Lancet* 1998;351:1031.
- 4 Duivestijin YCM, Kalmeijer MD, Passier ALM, Dahlen P, Smiers F. Neonatal intraventricular haemorrhage associated with maternal use of paroxetine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003;56:581-582.
- 5 Movig KLL, Janssen MHE, Malefit JW, Kabel PJ, Leufkens HGM, Egberts ACG. Relationship of serotonergic antidepressants and need for blood transfusion in orthopedic surgical patients. *Arc. Int. Med.* 2003;163:2354-2358.
- 6 Van Walraven C, Mamdani MM, Wells P, Williams JI. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ* 2001;323:655-658.
- 7 Jong JCF, Van Den Berg PB, Tobi H, de Jong- Van Den Berg LTW. Combined use of SSRI's and NSAID's increases the risk of gastrointestinal adverse effects. *J. Clin.Pharmacol.* 2003;55:591-595.
- 8 Paton C, Ferrier NI. SSRI's and gastrointestinal bleeding: gastroprotection may be justified in some patients. *BMJ* 2005;331:529-530.
- 9 Serebruany VL, Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something? *The American Journal of Medicine* 2006;119:113-116.
- 10 De Abajo FJ, Rodriguez LAG, Montero D, Association between serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999;319:1106-1109.
- 11 Layton D, Clark DWJ, Pearce GL, Shaldir SAW. Is there an association between selective serotonin reuptake inhibitors and risk of abnormal bleeding? *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2001;57:167-176.
- 12 De Abajo FJ, Jick H, Derby L, Jick S, Schimitz S, Intracranial haemorrhage and use of selective serotonin reuptake inhibitors. *J.Clin. Pharmacol.*2000;50:43-47.
- 13 Bak S, Tsiopoulos I, Kajaesgaard JO, Andersen M, Møllerup E, Hallas J, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of stroke: a population-based case control study. *Stroke* 2002;33: 1465-1473.
- 14 Dalton SD, Johansen C, Møllekjær L, Nægaard B, Sørensen HT, Olsen JH, Risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arc. Intern. Med.*2003;163:59-64.
- 15 Meijer W, Heerdink ER, Nolen WA, Herings RM, Leufkens HG, Egberts A. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Arc. Int. Med.* 2004;164:2367-2370.
- 16 Serebruany VL, O'Connor CM, Grubel PA . Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on platelets in patients with coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology* 2001;87:1398-1400.
- 17 Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction, *Circulation* 2003;108:32-36.
- 18 Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, et al. Platelet/endothelial biomarkers in depressive patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events. *Circulation* 2003;108:939-944.
- 19 Meier CR, Schlienger RG, Jick H. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of developing first-time acute myocardial infarction. *Br J Clin Pharmacol.*2001;52:179-184.
- 20 Tata LJ, West J, Smith C, Farrington CP, Smeeth CJ, Hubbard R. General population based study of the impact of tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of acute myocardial infarction. *Heart* 2005;91:465-471.
- 21 Omenn GS, Smith LT. A common uptake system for serotonin and dopamine in human platelets. *J.Clin.Invest.* 1978:235-240.
- 22 Shen WW, Swartz CM, Calhoun JW,. *Psychosomatics* 1999;40:268-269.
- 23 Smith M, Robinson D. Sertraline and vaginal bleeding- a possible association. *JAGS* 2002;50:200-201.
- 24 Castilho LS, Perini E, Paixão HH, Prescrição de medicamentos de uso sistêmico por cirurgiões-dentistas,clínicos gerais. *Rev.Saúde Pública* 1999;33:287-294, 1999.
- 25 Friedlander AH, Friedlander IK, Marder SR, Posttraumatic stress disorder;psychopathology, medical management and dental implications. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 2004;97:5-11.

- 26 Tata LJ, Fortun RJ, Hubbard R, Smeeth CJ, Hawkey CJ, Smiths HJ, et al. Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal antiinflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005;22:175-181.
- 27 Zullino DF, Khazaal Y. Increased risk of gastrointestinal adverse effects under SSRI/NSAID combination may due pharmacokinetic interactions. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005;.59:118-119.
- 28 Spina E, Scordo MG, Darrigo C. Metabolic interactions with new psychotropic agents. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2003;17:517-538.