INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DE INTERESSE ODONTOLÓGICO EM PACIENTES EM USO DE VARFARINA: UMA REVISÃO NARRATIVA

Anna Clara da Cruz **Martins**[1], Jennifer **Reis-Oliveira**[1], Maria Auxiliadora Parreiras **Martins**[2], Mauro Henrique Nogueira Guimarães de **Abreu**[1]

[1]Departamento de Odontologia Social e Preventiva, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil
[2]Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

Palavras-chave: Varfarina, Interações Medicamentosas, Odontologia

RESUMO

A varfarina é um anticoagulante eficaz na prevenção e tratamento de complicações tromboembólicas. No entanto, seu estreito índice terapêutico e alta susceptibilidade a interações medicamentosas podem influenciar seu efeito anticoagulante e predispor a eventos adversos. Dentre os fármacos com potencial de interação com a varfarina, estão alguns medicamentos de uso odontológico. Assim, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão narrativa da literatura sobre interações medicamentosas potenciais entre varfarina e medicamentos prescritos na odontologia. Realizou-se busca bibliográfica nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e SciELO, incluindo artigos nos idiomas português e inglês, sem restrição de período de publicação. Observou-se que a varfarina apresenta diferentes mecanismos de interação, geralmente relacionados a sua inibição metabólica. As classes medicamentosas comumente prescritas pelo cirurgião-dentista, antibióticos, antifúngicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), analgésicos e psicofármacos, apresentam fármacos com potencial para interação com a varfarina, geralmente associados ao aumento da Relação Normatizada Internacional (RNI) e risco de sangramento. Sugere-se que os efeitos adversos estão associados a cursos longos dos medicamentos. Ainda assim, recomenda-se preferência por fármacos com menor potencial de interação, como penicilina V, clindamicina, nistatina, diclofenaco e AINEs seletivos para ciclooxigenase-2 (COX-2). Uma anamnese detalhada, uso de fármacos seguros e o monitoramento do RNI são fundamentais para garantir a segurança clínica em pacientes em uso de varfarina. A literatura sobre o tema ainda é limitada e, devido às diferenças metodológicas dos estudos, algumas vezes resulta em ausência de consenso sobre alguns tópicos abordados.

Keywords: Warfarin, Drug Interactions, Dentistry

ABSTRACT

Warfarin is an effective anticoagulant widely used in the prevention and treatment of thromboembolic complications. However, its narrow therapeutic index and high susceptibility to drug interactions can alter its anticoagulant effect and predispose patients to adverse outcomes. Among the drugs with potential interactions with warfarin are several agents commonly prescribed in dental practice. Therefore, this study aimed to conduct a narrative review of the literature on potential drug interactions between warfarin and medications used in dentistry. A literature search was carried out in the PubMed, Virtual Health Library (BVS), and SciELO databases, including articles published in Portuguese and English, with no time restrictions. Warfarin was found to interact through various mechanisms, most commonly related to metabolic inhibition. Drug classes frequently prescribed by dentists — including antibiotics, antifungals, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), analgesics, and psychotropics — contain substances with interaction potential, often associated with an increased international normalized ratio (INR) and bleeding risk. Adverse effects appear to be more common with prolonged use of such drugs. Safer alternatives, such as penicillin V, clindamycin, nystatin, diclofenac, and COX-2 selective NSAIDs, are recommended when possible. A thorough medical history, the use of lower-risk medications, and regular INR monitoring are essential to ensure clinical safety in patients on warfarin. The literature on this topic remains limited, and methodological differences among studies often result in a lack of consensus on certain issues.

Submetido: 23 de julho, 2025
Modificado: 16 de setembro, 2025
Aceito: 10 de outubro, 2025

***Autor para correspondência**:
Mauro Henrique Nogueira Guimarães de Abreu
Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Antônio Carlos, 6627, Pampulha
Belo Horizonte, MG, Brasil, CEP 31270.800
Telefone +55 31 3409-2470
maurohenrique@ufmg.br

INTRODUÇÃO

Devido ao aumento da expectativa de vida e, consequente, envelhecimento da população, pacientes com histórico médico complexo e em uso crescente de medicamentos são cada vez mais comuns, inclusive na prática clínica do cirurgião-dentista.[1] Por outro lado, medicamentos como anti-inflamatórios, antibióticos e antifúngicos também são comumente prescritos na rotina odontológica e desempenham papel importante no tratamento de quadros infecciosos e controle da dor e inflamação. A interação entre as prescrições odontológicas e os medicamentos de uso contínuo do paciente podem resultar em efeitos adversos relevantes.[2]

Os anticoagulantes estão entre os medicamentos mais frequentemente associados a reações adversas e interações medicamentosas.[2] Nessa classe, a varfarina é um agente comumente prescrito para prevenção e tratamento de complicações tromboembólicas. Suas principais indicações incluem a profilaxia e tratamento de acidente vascular cerebral e tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes de alto risco, como aqueles com fibrilação atrial, válvulas cardíacas mecânicas e trombose venosa profunda.[3] A ação anticoagulante deste fármaco ocorre a partir da inibição da síntese das proteínas de coagulação dependentes da vitamina K (fatores VII, IX e X e protrombina) e proteínas anticoagulantes C e S. Esses fatores são produzidos no fígado em sua forma precursora e, para se tornarem ativos, necessitam sofrer um processo de carboxilação, o qual depende da atuação da vitamina K em sua forma reduzida como cofator essencial. Nesse contexto, a varfarina atua como inibidor competitivo e inibe a enzima vitamina K epóxido redutase (VKOR), responsável por converter a vitamina K em sua forma reduzida.[4] A varfarina é uma mistura racêmica composta por dois enantiômeros (R-varfarina e S-varfarina) metabolizados de forma diferente, resultando em maior imprevisibilidade nas interações com outros medicamentos. A S-varfarina apresenta maior potência anticoagulante e é o principal isômero responsável pela ação da varfarina. O metabolismo da varfarina ocorre principalmente no fígado e o citocromo P450 (CYP)2C9 é responsável por mais de 80% do metabolismo da S-varfarina ativa.[5]

A varfarina é utilizada na medicina por décadas, representando, por muito tempo, o padrão ouro na terapia anticoagulante.[3] No entanto, associa-se a vários eventos adversos devido ao seu estreito índice terapêutico, alta variabilidade interindividual e interações com cerca de 400 outros medicamentos. As interações medicamentosas envolvendo a varfarina podem desencadear complicações clínicas relevantes, variando desde eventos tromboembólicos, em decorrência da redução de sua eficácia, até quadros hemorrágicos, associados à intensificação de sua ação anticoagulante. Os eventos hemorrágicos são mais frequentes e apresentam diferentes graus de gravidade, que pode variar de equimoses superficiais a hemorragias graves no trato gastrointestinal ou no cérebro.[6] As interações medicamentosas são muito relevantes nesse contexto, representando mais da metade dos eventos hemorrágicos que ocorrem entre idosos frágeis em uso de varfarina.[7]

O estreito índice terapêutico da varfarina exige constante monitoramento do estado de coagulação. Ligeiros aumentos na concentração plasmática devido a interações com outros medicamentos ou alimentos podem influenciar em seu efeito anticoagulante, geralmente predispondo a sangramento.[7] O exame de Razão Normalizada Internacional (RNI) é utilizado para monitorar o estado de coagulação em pacientes que fazem uso de varfarina. O índice é calculado a partir do tempo de protrombina (TP) e tem como objetivo padronizar os resultados laboratoriais.[8] Em pacientes em terapia com varfarina, objetiva-se que os valores de RNI se encontrem entre 2,0 e 3,0, em casos de terapia de baixa intensidade, e entre 2,5 e 3,5, em anticoagulação de alta intensidade. A dosagem da varfarina, e consequentemente os valores alvo de RNI, são individualizados. A terapia de baixa intensidade é indicada para condições como o tratamento ou prevenção de trombose venosa, enquanto uma dosagem mais alta é administrada em pacientes com válvulas cardíacas protéticas ou para prevenção de infarto do miocárdio recorrente.[9]

Os anticoagulantes, no geral, consistentemente se apresentam entre os principais grupos de medicamentos associados a danos clínicos que exigem avaliação médica de emergência ou hospitalização.[3] Visando superar os desafios clínicos da terapia com varfarina, foram desenvolvidos os anticoagulantes orais diretos (DOACs), medicamentos que atuam diretamente em sítios específicos

da coagulação sanguínea e apresentam maior previsibilidade, dispensando o monitoramento rotineiro. Apesar disso, a varfarina tem desempenhado papel importante, devido à disponibilidade e baixo custo, com eficácia comprovada por décadas de uso.[6] Ademais, algumas condições exigem especificamente a prescrição da varfarina.[3]

Nesse cenário, torna-se fundamental que os profissionais de saúde estejam atentos aos riscos associados ao uso da varfarina. No entanto, ainda há pouca concordância com relação às interações medicamentosas com esse anticoagulante, o que dificulta a tomada de decisões na prática profissional e compromete a segurança clínica.[10] Diante desse contexto, o presente estudo objetiva realizar uma revisão narrativa da literatura a respeito das possíveis interações medicamentosas entre varfarina e medicamentos comumente prescritos na prática odontológica.

MÉTODOS

Realizou-se uma busca bibliográfica nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) (LILACS, ADOLEC, BBO, BDENF, HISA, LEYES, MEDCARIB, REPIDISCA, OPAS, WHOLIS e DESASTRES), e SciELO. A pesquisa incluiu artigos nos idiomas português e inglês, sem restrição de período de publicação. Em cada base de dados, adaptou-se uma estratégia de busca utilizando palavras-chaves das bases de descritores Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Foram combinados termos referentes à varfarina ("Warfarin" ou "Coumadin") com descritores relacionados a odontologia ("Dentistry" ou "Dental Care"), interações medicamentosas ("Drug Interactions") e classes terapêuticas frequentemente empregadas na prática odontológica, como "Adrenal Cortex Hormones", "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal", "Analgesics", "Anesthetics, Local", "Lidocaine", "Anti-Bacterial Agents", "Antifungal Agents", "Psychotropics", "Antidepressive Agents" e "Hypnotics and Sedatives".

A seleção dos estudos considerou publicações que abordassem interações medicamentosas potenciais ou comprovadas entre a varfarina e fármacos comumente prescritos no contexto odontológico. A extração dos dados foi realizada por meio da leitura dos títulos, resumos e, posteriormente, do texto completo dos artigos elegíveis. Foram extraídas informações relativas ao fármaco envolvido, bem como mecanismo de interação proposto ou conhecido, efeitos clínicos e condutas sugeridas.

INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS ENTRE A VARFARINA E MEDICAMENTOS DE USO ODONTOLÓGICO

As interações medicamentosas podem ocorrer por efeitos na farmacocinética da varfarina, envolvendo alterações na sua absorção, metabolismo e transporte, ou ainda por modificações na farmacodinâmica, que incluem sinergismo e antagonismo de efeito. As alterações no metabolismo podem ocorrer pela indução da isoenzima CYP2C9, o que aumenta a depuração da varfarina e reduz sua atividade, elevando o risco de eventos tromboembólicos. Por outro lado, a administração de algumas drogas pode levar a inibição do citocromo P450, prejudicando o metabolismo da varfarina e aumentando sua concentração no sangue e, consequentemente, seu efeito anticoagulante.[11] No transporte, alguns fármacos competem pela ligação à albumina plasmática, induzindo o deslocamento da varfarina e causando um aumento em sua concentração livre e atividade anticoagulante. A redução na absorção de vitamina K decorrente de alterações na microbiota intestinal pelo uso de medicamentos também é capaz de aumentar a ação da varfarina. Além disso, estudos demonstram que a expressão e atividade do CYP também pode ser diminuída durante quadros de infecção ou inflamação.[12] O estado genético também contribui para a variabilidade na resposta à varfarina devido ao polimorfismo da enzima CYP2C9 e VKOR.[13]

Embora sejam compreendidos os possíveis mecanismos pelos quais a varfarina pode interagir com outros medicamentos, ainda há pouca concordância entre as fontes de informação sobre as interações medicamentosas envolvendo a varfarina. Em uma análise comparativa entre cinco referências amplamente utilizadas por profissionais da saúde — três compêndios internacionais, a bula do Marevan e a lista de interações da Organização Mundial da Saúde — Martins *et al.*[10] constataram que apenas 13, das 537 interações identificadas (2,4%) estavam presentes em todas as fontes. Dentre as quais, estão alguns dos medicamentos frequentemente prescritos na prática odontológica, como eritromicina, metronidazol, fluconazol,

miconazol e paracetamol. As potenciais interações da varfarina com medicamentos de uso odontológico são listados na Tabela 1, com descrição do mecanismo de interação, efeito induzido e conduta indicada para cada classe medicamentosa.

Antimicrobianos

Na odontologia, a terapia antibiótica é utilizada tanto no tratamento de infecções odontogênicas já instaladas quanto para profilaxia de infecções pós-operatórias e endocardite infecciosa. Os antifúngicos são utilizados para o tratamento de infecções fúngicas orais, principalmente candidíase oral. A interação dos agentes antimicrobianos com a varfarina pode ocorrer como resultado da inibição do citocromo P450, o que prejudica o metabolismo da varfarina e aumenta a sua concentração no sangue.[11] Este mecanismo pode ser observado em antibióticos como metronidazol e macrolídeos, bem como agentes antifúngicos azólicos. O cetoconazol, fluconazol, itraconazol e miconazol interferem em várias etapas do metabolismo da varfarina, causando aumento acentuado no RNI.[13] Além disso, certos antibióticos, como cefalosporinas, penicilinas e tetraciclinas, são capazes de alterar a microbiota intestinal residente, de modo a reduzir a síntese e absorção de vitamina K intestinal, aumentando a ação da varfarina nos sítios de ligação.[14]

Em uma revisão sistemática, Wang *et al.*[3] demonstraram que o uso concomitante de antimicrobianos e varfarina é associado a um maior risco de sangramento quando comparado ao uso isolado da varfarina. Esse aumento foi associado a antifúngicos azólicos, cefalosporinas, sulfonamidas, penicilinas, amoxicilina e quinolonas. No entanto, a associação com antibióticos macrolídeos ou lincomicina não demonstrou aumento significativo no sangramento em comparação com a varfarina sozinha. Ademais, em uma meta-análise, Comoretto *et al.*[7] estimaram que aproximadamente 32% dos eventos hemorrágicos em pacientes idosos com cardiopatias poderiam ser atribuídos à interação entre varfarina e determinados antibióticos, como quinolonas, macrolídeos e cotrimoxazol.

Em estudo retrospectivo conduzido por Yamada *et al.*[15], observou-se que a administração de antibióticos em pacientes em terapia com varfarina foi associada ao aumento do RNI. Nesse estudo, não foram observadas diferenças significativas entre uma administração de dose única para prevenir endocardite infecciosa e a administração contínua para reduzir a inflamação vinculada ao irrompimento do terceiro molar inferior. Em concordância, também em estudo retrospectivo, Hasegawa *et al.*[16] observaram que a incidência de hemorragia pós-operatória após extração dentária foi maior em pacientes que receberam antibióticos no pré-operatório em comparação aqueles que não fizeram uso do medicamento, com incidências de 66,3% e 33,7%, respectivamente. Por outro lado, o estudo retrospectivo realizado por Iwata *et al.*[14] demonstra que a administração profilática de antibióticos para exodontia apresentou pouco efeito nos valores de RNI de pacientes em terapia estável com varfarina, com 6,4% dos pacientes apresentando hemorragia que exigisse tratamento adicional.

Assim, alguns estudos apontam que os efeitos dessa interação dependem diretamente da duração da administração do antibiótico, sendo associado ao seu uso prolongado. Com isso, seria improvável que uma dose única, utilizada como profilaxia antibiótica, tenha efeitos significativos no RNI.[13] Diferente disso, o tratamento das infecções odontológicas exige um maior tempo em uso de antibióticos e, nesses casos, muitos antibióticos representam riscos para os pacientes em uso de varfarina.[17]

Penicilinas

A utilização de longos cursos de antibióticos de amplo espectro como a amoxicilina induzem alterações na microbiota intestinal capazes de potencializar a ação da varfarina e aumentar o RNI.[14] A literatura relata casos em que a administração prolongada de amoxicilina resultou em quadros de sangramento, com valores de RNI de 5,00 no relato de Brooks[18] e 9,03 no caso descrito por Bandrowsky *et al.*[19] Por outro lado, a administração de penicilina em dose única não demonstra induzir efeitos significativos sobre a anticoagulação, sendo, portanto, considerada segura. Contudo, recomenda-se o acompanhamento clínico do paciente, com monitoramento do RNI, a fim de prevenir possíveis alterações na resposta anticoagulante.[4] Em casos em que um curso completo de antibióticos é necessário, a penicilina V, de espectro estreito, é indicada.[17]

Macrolídeos

Os macrolídeos (eritromicina, azitromicina,

claritromicina) inibem o metabolismo da varfarina e aumentam o RNI.[17] Em uma revisão de meta-análise, Comoretto *et al.*[7] observaram que o uso concomitante de varfarina e antibióticos macrolídeos aumentou o risco de sangramento em cerca de 89% (46% a 145%) em idosos cardiopatas, comparado ao uso de varfarina isoladamente.

A eritromicina é capaz de inibir o metabolismo da varfarina e potencializar seu efeito anticoagulante ao estimular enzimas hepáticas na produção de metabólitos que formam complexos inativos com o citocromo P450. No entanto, na maioria dos indivíduos, essa interação não resulta em uma reação clinicamente importante. Ainda assim, devido à imprevisibilidade dessa reação, recomenda-se evitar o uso de eritromicina em pacientes em uso de varfarina. Quando seu uso é necessário, deve-se realizar monitoramento do RNI.[4]

Em concordância com estudos que afirmam que antibióticos em dose única não têm efeitos significativos no RNI, um estudo longitudinal realizado por Kusafuka *et al.*[12] demonstrou que o uso concomitante de varfarina com azitromicina em dose única de 2,0 g em uma formulação de liberação prolongada baseada em microesferas não modificou o valor de RNI.

Tetraciclinas

A interação entre tetraciclina e varfarina tem se demonstrado incomum na literatura, por isso, seu uso concomitante não é contraindicado. Ainda assim, é necessário o monitoramento do RNI, dada a ocorrência de alguns casos de aumento da anticoagulação, sugerindo aumento do efeito da varfarina pela tetraciclina. Ainda, apesar desse mecanismo não ser totalmente compreendido, foi relatado que a tetraciclina sozinha pode reduzir a atividade da protrombina.[4]

Cefalosporinas

O uso concomitante de cefalosporinas com varfarina pode aumentar o RNI e potencializar o risco de sangramento. Apesar do mecanismo dessa interação ainda não ser totalmente compreendido, esse efeito pode ser associado a hipoprotrombinemia, inibição da glicoproteína P e alteração da microbiota intestinal. Algumas cefalosporinas, como cefazolina, cefuroxima, ceftriaxona e cefepima, têm maior potencial de interferir na síntese intestinal de vitamina K, pois sofrem excreção biliar e podem permanecer no intestino em altas concentrações. Além disso, cefalosporinas que possuem a cadeia lateral N-metiltiotetrazol (NMTT), como o cefamandol (segunda geração) e a cefoperazona (terceira geração), podem inibir a atividade da enzima VKOR, reduzindo a produção de fatores de coagulação e levando à hipoprotrombinemia. No entanto, a maioria das cefalosporinas que apresentam a cadeia lateral do NMTT estão em desuso na prática clínica, com exceção da cefotetana.[20]

Glicopeptídeos

Dentre os glicopeptídeos, a vancomicina pode causar pequeno aumento dos efeitos da varfarina, por isso, é recomendado o monitoramento do RNI durante o uso concomitante desses medicamentos. Por outro lado, a teicoplanina é capaz de causar considerável redução nos efeitos da varfarina, sendo indicado evitar essa associação.[4]

Metronidazol

O metronidazol deve ser evitado em pacientes em uso de varfarina, pois potencializa seu efeito anticoagulante ao inibir o metabolismo do isômero S.[4] O aumento do RNI pode resultar em quadros de sangramento graves e fatais, incluindo hemorragia cerebral e sangramentos gastrointestinais.[21]

Clindamicina

O uso de clindamicina concomitante à varfarina é considerado seguro, com escassos relatos de casos de sangramento na literatura. Por isso, dentre os antibióticos, a clindamicina deve ser a primeira opção de escolha para pacientes em uso de varfarina. Ainda assim, em casos de uso prolongado, sempre é recomendado o monitoramento do RNI.[4] A exemplo da importância desse monitoramento, um estudo de caso relatou que a administração prolongada de clindamicina em um quadro de infecção local culminou em aumento do RNI e sangramento.[22]

Antifúngicos azólicos

O miconazol é um antifúngico utilizado de forma tópica, com forte atividade antifúngica contra infecções superficiais por *Candida albicans*. Apesar da pobre absorção gastrointestinal da sua formulação sistêmica, motivo pelo qual não é utilizado por essa via, o miconazol em gel oral é

bem absorvido pela mucosa oral. Com isso, a droga atinge a circulação sistêmica em quantidades relevantes e seus derivados são capazes de inibir o CYP2C9, interferindo no metabolismo da varfarina e aumentando seus níveis plasmáticos. Apesar de não ser uma interação amplamente reconhecida por clínicos e pacientes e, muitas vezes, subestimada devido a sua via de administração, induz um aumento significativo do efeito anticoagulante.[23] Estima-se que até 27% do miconazol seja absorvido sistemicamente, com um aumento dessa absorção em casos de inflamação da mucosa.[24]

Na maior parte dos casos analisados por Miki, Ohtan e Sawada[5], o aumento do RNI geralmente ocorreu em uma ou duas semanas após a associação medicamentosa e levou cerca de uma semana após sua interrupção para se restabelecer. Além disso, o estudo também associou a interação a eventos adversos, como sangramento subcutâneo, equimoses ou hematúria. Pemberton[24] também associou essa interação a ocorrência de contusão, hematúria e epistaxe. Um desfecho mais incomum é relatado por Reynolds[25], com um grave caso de hematoma faríngeo e obstrução parcial das vias aéreas causada pela interação entre varfarina e gel de miconazol tópico, com valores de RNI maiores que 20,00. Assim, o uso do gel oral de miconazol não é indicado em pacientes em uso de varfarina.[24]

O fluconazol é um antifúngico também utilizado para tratamento de candidíase, no entanto, sua administração é por via oral e geralmente indicado para infecções mais graves ou recorrentes e pacientes imunossuprimidos. O fluconazol é um potente inibidor do CYP2C9, sendo capaz de aumentar a meia vida e os níveis plasmáticos da varfarina, especialmente do isômero S. Relaciona-se, portanto, a aumento dos tempos médios de protrombina e RNI, resultando em quadros de sangramento potencialmente fatais, como hemorragia cerebral, sangramentos gastrointestinais e hemorragia intraocular. Por isso, a prescrição desse medicamento deve ser evitada em pacientes em terapia com varfarina.[21]

Nistatina

A nistatina é um antifúngico polieno utilizado topicamente na clínica odontológica. Sua formulação tópica não é absorvida pela mucosa ou pele e não é capaz de afetar o citocromo P450. Assim, a nistatina se demonstra um antifúngico seguro para tratamento de candidíase oral em pacientes em uso de varfarina devido à pouca evidência teórica ou epidemiológica que indique que a droga interfira na anticoagulação.[23]

Anti-inflamatórios não esteroidais

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são fármacos comumente utilizados na odontologia para controle da dor e inflamação. Além disso, podem ser administrados de forma preemptiva ou preventiva em procedimentos que envolvam lesão tecidual.[7] A hemorragia gastrointestinal está entre os efeitos adversos mais graves desses fármacos. Esse efeito decorre tanto do dano à mucosa gástrica quanto da inibição da agregação plaquetária, resultantes da inibição da ciclooxigenase-1 (COX-1) e da consequente redução na produção de tromboxano A2 e prostaglandinas.[3] As erosões gástricas induzidas pelos AINEs tornam-se ainda mais propensas ao sangramento quando associadas ao efeito anticoagulante da varfarina.[17] Associado a isso, os AINEs ainda têm o potencial de influenciar nos níveis séricos de varfarina ao inibir o citocromo P450.[7]

Em seu estudo, Comoretto *et al.*[7] observaram que, comparado à varfarina isolada, o uso concomitante com AINEs aumentou o risco de sangramento em 45% (com variações de 17% a 80%) em idosos cardiopatas. Essa interação foi responsável por cerca de 10,2% dos eventos hemorrágicos no estudo. Da mesma forma, em meta-análise realizada por Wang *et al.*[3], também foi observado um risco aumentado de sangramento com o uso concomitante de AINEs e varfarina em comparação à varfarina isolada. Esse risco foi evidenciado tanto com AINEs não seletivos quanto com AINEs seletivos para COX-2. Por outro lado, em estudo retrospectivo realizado por Hasegawa *et al.*[16], a administração pré-operatória de AINEs não se associou à ocorrência de hemorragia pós-operatória em extrações dentárias em pacientes em terapia antitrombótica (varfarina com ou sem combinação antiplaquetária).

Diante do risco hemorrágico, o uso de AINEs é contraindicado em pacientes que fazem uso de antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes orais, como a varfarina.[3] Para Little *et al.*[9], os inibidores específicos de COX-2 podem ser associados à varfarina, contanto que haja redução da sua dosagem e monitoramento dos valores de

RNI. Quando necessário, o diclofenaco, que apresenta maior afinidade pela COX-2, é o AINE de escolha para pacientes em tratamento com anticoagulantes orais.[26]

Analgésicos

Os analgésicos são utilizados na odontologia para manejo de dor leve, moderada ou intensa, conforme a classe farmacológica. Em uma meta-análise, Wang *et al.*[3] analisaram o uso de analgésicos opioides, paracetamol e anticonvulsivantes (gabapentina e pregabalina). Os resultados indicaram que esses fármacos estão associados a um aumento no risco de sangramento quando utilizados concomitantemente com a varfarina, em comparação ao uso isolado do anticoagulante. O paracetamol produz um aumento dose-dependente do RNI, podendo resultar em hemorragias, que também se relacionam à intensidade da anticoagulação. Esse mecanismo ocorre devido à saturação das enzimas do citocromo P450, responsáveis pelo metabolismo da varfarina.[26] Além disso, um dos metabólitos do paracetamol inibe a enzima responsável pela regeneração da vitamina K ativa, atuando de forma sinérgica à varfarina e potencializando seu efeito.[17]

Psicofármacos

Os psicofármacos, ou fármacos psicotrópicos, são aqueles que atuam no sistema nervoso central. Na odontologia, os benzodiazepínicos podem ser utilizados para manejo da ansiedade odontológica e sedação consciente. Já os antidepressivos podem ser empregados no tratamento da dor neuropática orofacial, como no caso da neuralgia do trigêmeo e da disfunção temporomandibular (DTM). Em sua meta-análise, Wang *et al.*[3] apontaram aumento do risco de sangramento quando houve associação da varfarina com antidepressivos inibidores de recaptação de serotonina (ISRS). No entanto, não houve aumento significativo desse risco com o uso concomitante de varfarina e antidepressivos tricíclicos (ADTs) ou inibidores de recaptação de serotonina-norepinefrina (ISRSN), em comparação com a varfarina isolada.[3]

Dentre seus efeitos adversos, os ISRS têm sido associados ao sangramento oral, incluindo tempo de sangramento prolongado, petéquias, equimoses, hematomas e sangramento gengival. Esses efeitos decorrem da interferência na agregação plaquetária por meio da inibição da recaptação de serotonina nas plaquetas. O bloqueio do receptor de serotonina resulta na redução na concentração intracelular de serotonina, o que prejudica a agregação plaquetária.[13] Além disso, os ISRS podem potencializar o risco de sangramento em pacientes que fazem uso de varfarina, como pode ser constatado em meta-análise realizada por Comoretto *et al.*[7] O estudo revelou que, em comparação com o uso de varfarina isolada, a administração concomitante com ISRS elevou o risco de sangramento em até 45% (variando de 21% a 75%) em idosos cardiopatas. Essa interação foi responsável por aproximadamente 5,8% dos eventos hemorrágicos observados na pesquisa.

Além da interferência na agregação plaquetária associada à classe dos ISRS, a fluoxetina também apresenta alta afinidade pela albumina plasmática e é capaz de inibir o metabolismo da varfarina. Assim, o fármaco tem o potencial de aumentar a resposta terapêutica e toxicidade da varfarina, com relatos de equimoses graves. A paroxetina, por sua vez, é um inibidor fraco do CYP1A2, CYP2C9 e CYP2D6, enzimas que contribuem em menor grau para o metabolismo da varfarina, mas se liga fortemente à albumina plasmática. Devido a isso, a paroxetina tem o potencial de se associar a eventos adversos hemorrágicos ao interagir com a varfarina. Por outro lado, sertralina e citalopram apresentam baixo risco de efeitos clinicamente relevantes por interação com a varfarina. Ainda assim, em caso de associação, deve haver monitoramento do TP, que pode ser alterado devido à alta afinidade das drogas pela albumina plasmática e inibição metabólica da varfarina.[11]

Dentre os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina, ainda poucas evidências associam duloxetina e venlafaxina a aumento do RNI e efeitos adversos por associação com varfarina. A duloxetina interfere no metabolismo da varfarina e se liga fortemente à albumina plasmática, relacionando-se à presença de petéquias e púrpura. Por outro lado, o mecanismo de interação metabólica da venlafaxina com a varfarina ainda não é compreendido, mas casos relatam hematúria e hemorragia gastrointestinal com altos valores de RNI.[11]

A trazodona é um antidepressivo atípico eficaz no controle do bruxismo do sono. Ao interagir com a varfarina, resulta em diminuição do RNI e PT, com mecanismo dessa interação desconhecido. Amitriptilina e nortriptilina, antidepressivos tricíclicos, não apresentam interação com varfarina em doses terapêuticas.[11]

Tabela 1 – Mecanismos e efeitos da interação da varfarina com medicamentos de uso odontológico e conduta indicada

Medicamento	Autor	Ano	Periódico	Tipo de Estudo	Mecanismo de interação com a varfarina	Efeitos da interação com a varfarina	Conduta indicada
Antibióticos							
Penicilinas	Wang *et al.*	2021	Brit. J. Clin. Pharm.	Revisão sistemática e meta-análise	Alteração na microbiota intestinal, reduzindo absorção de vitamina K	Aumento do RNI e do risco de sangramento	A administração de dose única é segura, mas deve-se monitorar RNI. Para uso prolongado, deve-se utilizar penicilina de espectro estreito V e monitorar RNI
	Rice *et al.*	2003	Br Dent J	Revisão narrativa			
	Friedlander *et al.*	2009	J Am Dent Assoc	Revisão narrativa			
	Iwata *et al*	2020	BMC Oral Health	Estudo retrospectivo observacional			
Macrolídeos	Comoretto *et al.*	2018	Eur J Clin Pharmacol	Meta-análise	Inibição no metabolismo da varfarina	Aumento do RNI e do risco de sangramento	Uso concomitante com varfarina é contraindicado
	Friedlander *et al.*	2009	J Am Dent Assoc	Revisão narrativa			
	Rice *et al.*	2003	Br Dent J	Revisão narrativa			
Tetraciclinas	Rice *et al.*	2003	Br Dent J	Revisão narrativa	Mecanismo ainda não compreendido, Tetraciclina pode reduzir atividade da protrombina	Interação incomum, com raros casos de aumento da anticoagulação	Não há contraindicação, mas deve-se monitorar o RNI durante a associação com varfarina

Tabela 1 – Mecanismos e efeitos da interação da varfarina com medicamentos de uso odontológico e conduta indicada

Medicamento	Autor	Ano	Periódico	Tipo de Estudo	Mecanismo de interação com a varfarina	Efeitos da interação com a varfarina	Conduta indicada
Antibióticos							
Cefalosporinas	Wang *et al.*	2021	Brit. J. Clin. Pharm.	Revisão sistemática e meta-análise	Mecanismo não é totalmente compreendido. Pode se associar a alteração da microbiota intestinal ou ao efeito sinérgico à varfarina na inibição da enzima VKOR	Aumento do RNI e do risco de sangramento	Uso concomitante com varfarina é contraindicado
	Thabit; Almoalim; Altalhi.	2024	Expert Opin Drug Metab Toxicol	Revisão narrativa			
Glicopeptídeos	Rice *et al.*	2003	Br Dent J	Revisão narrativa	Mecanismos não descritos na literatura	Vancomicina: leve aumento do efeito anticoagulante; Teicoplanina: redução significativa do efeito anticoagulante	Vancomicina: Monitoramento RNI durante uso concomitante com varfarina; Teicoplanina: associação com varfarina deve ser evitada
Metronidazol	Rice *et al.*	2003	Br Dent J	Revisão narrativa	Inibição do metabolismo da varfarina	Aumento do RNI e do risco de graves quadros de sangramento	Uso concomitante com varfarina é contraindicado
	Hersh; Moore	2015	Compendium	Revisão narrativa			
Clindamicina	Rice *et al.*	2003	Br Dent J	Revisão narrativa	Não há interação relevante	Não há efeitos relevantes	Associação com varfarina é considerada segura. É indicado monitoramento do RNI em uso prolongado

Tabela 1 – Mecanismos e efeitos da interação da varfarina com medicamentos de uso odontológico e conduta indicada

Medicamento	Autor	Ano	Periódico	Tipo de Estudo	Mecanismo de interação com a varfarina	Efeitos da interação com a varfarina	Conduta indicada
Antibióticos							
Cefalosporinas	Wang *et al.*	2021	Brit. J. Clin. Pharm.	Revisão sistemática e meta-análise	Mecanismo não é totalmente compreendido. Pode se associar a alteração da microbiota intestinal ou ao efeito sinérgico à varfarina na inibição da enzima VKOR	Aumento do RNI e do risco de sangramento	Uso concomitante com varfarina é contraindicado
	Thabit; Almoalim; Altalhi.	2024	Expert Opin Drug Metab Toxicol	Revisão narrativa			
Glicopeptídeos	Rice *et al.*	2003	Br Dent J	Revisão narrativa	Mecanismos não descritos na literatura	Vancomicina: leve aumento do efeito anticoagulante; Teicoplanina: redução significativa do efeito anticoagulante	Vancomicina: Monitoramento RNI durante uso concomitante com varfarina; Teicoplanina: associação com varfarina deve ser evitada
Metronidazol	Rice *et al.*	2003	Br Dent J	Revisão narrativa	Inibição do metabolismo da varfarina	Aumento do RNI e do risco de graves quadros de sangramento	Uso concomitante com varfarina é contraindicado
	Hersh; Moore	2015	Compendium	Revisão narrativa			
Clindamicina	Rice *et al.*	2003	Br Dent J	Revisão narrativa	Não há interação relevante	Não há efeitos relevantes	Associação com varfarina é considerada segura. É indicado monitoramento do RNI em uso prolongado

Tabela 1 – Mecanismos e efeitos da interação da varfarina com medicamentos de uso odontológico e conduta indicada

Medicamento	Autor	Ano	Periódico	Tipo de Estudo	Mecanismo de interação com a varfarina	Efeitos da interação com a varfarina	Conduta indicada
Analgésicos							
Anti-inflamatórios Não Esteroides	Wang et al.	2021	Brit. J. Clin. Pharm.	Revisão sistemática e meta-análise	Inibição do metabolismo da varfarina, danos à mucosa gástrica e inibição da agregação plaquetária	Aumento do RNI e do risco de sangramento	Uso concomitante com varfarina é contraindicado; Inibidores específicos de COX-2 e diclofenaco: pode haver associação, com monitoramento dos valores de RNI.
	Comoretto *et al.*	2018	Eur J Clin Pharmacol	Meta-análise			
	Little *et al.*	2002	Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod	Revisão narrativa			
	Gómez-Moreno *et al.*	2009	Med Oral Patol Oral Cir Bucal	Revisão narrativa			
	Friedlander et al.	2009	J Am Dent Assoc	Revisão narrativa			
Paracetamol	Wang *et al.*	2021	Brit. J. Clin. Pharm	Revisão sistemática e meta-análise	Inibição do metabolismo da varfarina, ação sinérgica à varfarina na regeneração da vitamina K	Aumento do RNI e do risco de sangramento	Uso concomitante com varfarina é contraindicado
	Friedlander *et al.*	2009	J Am Dent Assoc	Revisão narrativa			
	Gómez-Moreno *et al.*	2009	Med Oral Patol Oral Cir Bucal	Revisão narrativa			

Tabela 1 – Mecanismos e efeitos da interação da varfarina com medicamentos de uso odontológico e conduta indicada

Medicamento	Autor	Ano	Periódico	Tipo de Estudo	Mecanismo de interação com a varfarina	Efeitos da interação com a varfarina	Conduta indicada
Psicofármacos							
Inibidores de Recaptação de Serotonina	Wang *et al.*	2021	Brit. J. Clin. Pharm.	Revisão sistemática e meta-análise	Interferência na agregação plaquetária, inibição do metabolismo da varfarina e alta afinidade pela albumina plasmática	Aumento do RNI e do risco de sangramento (ex.: Fluoxetina e paroxetina); Sertralina e citalopram: baixo risco de efeitos clinicamente relevantes	Uso concomitante com varfarina é contraindicado. Sertralina e citalopram: pode haver associação, com monitoramento dos valores de RNI
	Comoretto *et al.*	2018	Eur J Clin Pharmacol	Meta-análise			
	Teles; Fukuda; Feder	2012	Einstein	Revisão narrativa			
Inibidores de Recaptação de Serotonina-Norepinefrina	Wang *et al.*	2021	Brit. J. Clin. Pharm.	Revisão sistemática e meta-análise	Duloxetina: inibição no metabolismo da varfarina e alta afinidade pela albumina plasmática; Venlafaxina: mecanismo de interação metabólica desconhecido	Poucas evidências de aumento do RNI e do risco de sangramento	Uso concomitante com varfarina deve ser evitado e, quando necessário, deve haver monitoramento do RNI
	Teles; Fukuda; Feder	2012	Einstein	Revisão narrativa			
Amitriptilina e Nortriptilina (Antidepressivos Tricíclicos)	Wang *et al.*	2021	Brit. J. Clin. Pharm.	Revisão sistemática e meta-análise	Não há interação relevante	Não há efeitos relevantes	Associação com varfarina considerada segura. Monitorar RNI.
	Teles; Fukuda; Feder	2012	Einstein	Revisão narrativa			
Trazodona (Antidepressivo Atípico)	Teles; Fukuda; Feder	2012	Einstein	Revisão narrativa	Mecanismo desconhecido	Diminuição do RNI	Uso concomitante com varfarina é contraindicado

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No entanto, deve-se ressaltar que a literatura atual sobre o tema ainda é limitada, com poucos estudos disponíveis sobre a interação da varfarina com os fármacos utilizados em odontologia. Além disso, devido às diferenças metodológicas, ainda não há consenso sobre alguns tópicos abordados, havendo divergências nos resultados apresentados com relação aos medicamentos e dosagens contraindicados. A falta de concordância atinge, inclusive, as referências utilizadas como fonte de informação pelos profissionais de saúde.

Portanto, é necessário que mais pesquisas sejam realizadas na área de interações medicamentosas em odontologia, com metodologias criteriosas e explicitamente descritas, considerando não apenas a classe do medicamento, mas também a formulação específica utilizada. Isso permitiria uma interpretação mais precisa dos achados e uma aplicação mais confiável na prática clínica. Essa necessidade é ainda mais relevante para medicamentos cujos relatos na literatura são escassos. Assim, pesquisas futuras poderão consolidar melhor as orientações terapêuticas e contribuir de forma significativa para a conduta odontológica segura em pacientes em anticoagulação com varfarina.

LIMITAÇÕES DA REVISÃO

Esta revisão narrativa, por sua vez, apresenta limitações inerentes à sua abordagem metodológica, que não segue critérios sistemáticos de busca, seleção e avaliação da qualidade dos estudos incluídos. Assim, os resultados discutidos devem ser aplicados na prática clínica com cautela, ressaltando-se a importância da avaliação individualizada de cada situação clínica pelo cirurgião-dentista.

CONCLUSÕES

A varfarina possui um estreito índice terapêutico e potencial para interação com uma vasta gama de medicamentos, incluindo antibióticos, antifúngicos, AINEs, analgésicos e psicofármacos. Os efeitos adversos resultantes dessas associações podem variar de leves a moderados, como petéquias e equimoses, a quadros graves, como hemorragia cerebral e sangramentos gastrointestinais, que podem ser fatais. A gravidade da interação irá depender tanto do nível de anticoagulação do paciente quanto da dose e duração da administração dessas drogas. Apesar de ainda não haver consenso na literatura, evidências sugerem que doses únicas de antibióticos e AINEs são seguras, dificilmente causando alterações significativas no RNI. No entanto, em pacientes em uso de varfarina, é imprescindível o monitoramento constante do RNI, especialmente em casos de associações medicamentosas, incluindo aquelas consideradas seguras, pois pequenas variações na concentração plasmática da varfarina podem aumentar o risco de sangramentos.

A interação entre medicamentos prescritos em odontologia e fármacos de uso contínuo apresenta riscos relevantes para os pacientes. É crucial que os cirurgiões-dentistas realizem anamnese completa e detalhada. Ao conhecer o histórico médico do paciente e os medicamentos utilizados, o profissional deve informar-se sobre possíveis interações farmacológicas na prática odontológica, optando sempre por opções mais seguras, com embasamento científico. Para tratamento de infecções bacterianas, a literatura recomenda penicilina V de espectro estreito ou clindamicina, enquanto as infecções orais fúngicas devem ser tratas com nistatina. Em casos de dor ou inflamação, deve-se dar preferência para AINES seletivos para COX-2 ou diclofenaco. Além disso, o cirurgião-dentista deve atentar-se ao monitoramento da anticoagulação do paciente. Assim, os tratamentos odontológicos podem ser adaptados de forma a evitar riscos à saúde e ao bem-estar do paciente, garantindo sua segurança.

REFERÊNCIAS

1. Nicholson K, Liu W, Fitzpatrick D, Hardacre KA, Roberts S, Salerno J, *et al.* Prevalence of multimorbidity and polypharmacy among adults and older adults: a systematic review. Lancet Healthy Longev. 2024 Apr; 5(4): 287-296.
2. Ouanounou A, Haas DA. Pharmacotherapy for the elderly dental patient. J Can Dent Assoc. 2015 Sept; 80(18): 18.
3. Wang M, Zeraatkar D, Obeda M, Lee M, Garcia C, Nguyen L, *et al.* Drug–drug interactions with warfarin: A systematic review and metaanalysis. Br J Clin Pharmacol. 2021 Mar; 87(11): 4051-4100.
4. Rice PJ, Perry RJ, Afzal Z, Stockley IH. Antibacterial prescribing and warfarin: a review. Br Dent J. 2003 Apr; 194(8): 411-415.
5. Miki A, Ohtani H, Sawada Y. Warfarin and miconazole oral gel interactions: analysis and therapy recommendations based on clinical data and a pharmacokinetic model. J Clin Pharm Ther. 2011; 36(6): 642-650.
6. Gavronski M, Hartikainen S, Zharkovsky A. Analysis of potential interactions between warfarin and prescriptions in Estonian outpatients aged 50 years or more. Pharm Pract. 2012 Mar; 10(1): 9-16.
7. Comoretto RI, Rea F, Lucenteforte E, Mugelli A, Trifirò G, Cascini S, *et al.* Bleeding events attributable to concurrent use of warfarin and other medications in high-risk elderly: meta-analysis and Italian population-based investigation. Europ. J. Clin. Pharm. 2018 May; 74: 1061-1070,
8. Campanili TCGF, Ayoub AC. Warfarina: fatores que influenciam no índice de normatização internacional. Rev Eletr Enferm. 2008 May; 10(4).
9. Little JW, Miller CS, Henry RG, McIntosh BA. Antithrombotic agents: implications in dentistry. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002 May; 93(5): 544-551.
10. Martins MAP, Carlos PPS, Ribeiro DD, Nobre VA, César CC, Rocha MOC, et al. Warfarin drug interactions: a comparative evaluation of the lists provided by five information sources. Eur J Clin Pharmacol. 2011 June; 67: 1301-1308

11. Teles JS, Fukuda EY, Feder D. Warfarin: pharmacological profile and drug interactions with antidepressants. Einstein. 2012 Mar; 10(1): 110-115.
12. Kusafuka Y, Kurita H, Sakurai S, Suzuki S, Nakanishi Y, Katsuyama Y, *et al.* Effect of single-dose extended-release oral azithromycin on anticoagulation status in warfarinized patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013 Feb; 115(2): 148-151.
13. Teoh L, Moses G, McCullough MJ. A review of drugs that contribute to bleeding risk in general dental practice. Aust Dent J. 2020 Feb; 65(2): 118-130.
14. Iwata E, Tachibana A, Kusumoto J, Takata N, Hasegawa T, Akashi M. Does prophylactic antibiotic administration for tooth extraction affect PT-INR in patients taking warfarin?. BMC Oral Health. 2020 Nov; 20(331): 1-6.
15. Yamada S, Hasegawa T, Soutome S, Yoshimura H, Miyakoshi M, Ueda N, *et al.* Prevalence of and risk factors for postoperative hemorrhage after lower third molar extraction on warfarin therapy: a multicenter retrospective study in Japan. Odontology. 2020; 108(1): 462-469.
16. Hasegawa T, Yanamoto S, Tachibana A, Kojima Y, Koyama Y, Maeda M, *et al.* The risk factors associated with postoperative hemorrhage after tooth extraction: a multi-center retrospective study of patients receiving oral antithrombotic therapy. Oral Maxillofac Surg. 2017 Sept; 21(1): 397-404.
17. Friedlander AH, Yoshikawa TT, Chang DS, Feliciano Z, Scully C. Atrial fibrillation: pathogenesis, medical-surgical management and dental implications. J Am Dent Assoc. 2009 Feb; 140 (2): 167-177.
18. Brooks, AS. Delayed complications of tooth extraction in patients taking warfarin, antibiotics, and other medications. J Oral Maxillofac Surg. 2011; 69(4): 977-979.
19. Bandrowsky T, Vorono AA, Borris TJ, Marcantoni HW. Amoxicillin-related postextraction bleeding in an anticoagulated patient with tranexamic acid rinses. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1996 Dec; 82(6): 610-612.
20. Thabit AK, Almoalim SY, Altalhi, R. Cephalosporins with warfarin increase the risk of bleeding: myth or fact?. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2024 May; 20(5): 293-296.
21. Hersh EV, Moore PA. Three serious drug interactions that every dentist should know about. Compendium. 2015 June; 36(6): 739-744.
22. Aldous JA, Olson CJ. Managing patients on warfarin therapy: a case report. Spec Care Dentist. 2001 May; 21(3): 109-112.
23. Pemberton MN. Nystatin and miconazole: pharmacological and clinical evidence regarding interactions with warfarin. Oral Dis. 2016 July; 22(8): 761-765.
24. Pemberton MN. Morbidity and mortality associated with the interaction of miconazole oral gel and warfarin. Br Dent J. 2018 July; 225(2): 129-132.
25. Reynolds H. Pharyngeal haematoma and partial airway obstruction caused by interaction between warfarin and topical miconazole gel. BMJ Case Rep. 2021 Feb; 14(3).
26. Gómez-Moreno G, Guardia J, Cutando A, Guirado JLC. Pharmacological interactions of anti-inflammatory-analgesics in odontology. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009 Feb; 14(2): 81-89.