

# O que todo cirurgião-dentista deve considerar ao prescrever medicamentos a pacientes com doença hepática aguda ou crônica em fase terminal

*What every dentist should consider when prescribing drugs to patients with acute or chronic liver disease in the terminal phase*

Bruna Mara RUAS<sup>I</sup>  
Lia Silva de CASTILHO<sup>II</sup>  
Maria Elisa Souza e SILVA<sup>III</sup>  
Rodrigo Richard da SILVEIRA<sup>IV</sup>  
Mauro Henrique Nogueira Guimarães ABREU<sup>V</sup>

Correspondência para/Correspondence to:  
Lia Silva de CASTILHO  
liacastilho@ig.com.br

## RESUMO

O cirurgião-dentista deve estar familiarizado com a prescrição de medicamentos a pacientes na fase pré-transplante hepático e deve utilizar aqueles que são mais bem tolerados e provocam menores prejuízos ao fígado cirrótico. Esta é uma revisão narrativa da literatura na qual foi realizada uma busca em diversas bases bibliográficas de 2003 a 2015. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) devem ser evitados em pacientes nas fases pré-transplante hepático. É relativamente segura a indicação de acetaminofeno (paracetamol) 2 gramas por dia e da dipirona em curtos períodos de tempo. Dentre os antibióticos, as penicilinas e as cefalosporinas são bem toleradas em pacientes com doença hepática em fase terminal. Não há consenso na literatura no que diz respeito à profilaxia antimicrobiana a esses pacientes. O ácido clavulânico é hepatotóxico e não deve ser prescrito em associação com a amoxicilina. Considerando que não há como determinar com exatidão as dosagens ideais de cada medicamento para determinado paciente, a melhor escolha é prescrever medicamentos quando houver real necessidade. Estudos de utilização de medicamentos nesses pacientes merecem avanços, a fim de se propiciar um atendimento de qualidade e com menor risco de agravamento de seu quadro de saúde.

**Palavras-chave:** Transplante de fígado. Saúde bucal. Antibióticos. Anti-inflamatórios não esteroides.

## ABSTRACT

*The dental surgeon should be familiar with the prescribed medications for patients in the pre-liver transplant phase, using those that are better tolerated and cause less damage to the cirrhotic liver. A narrative review of literature was conducted in several bibliographic databases from 2003 to 2015. The non-steroids anti-inflammatory drugs (NSAIDs) should be avoided in patients with pre-transplant hepatic stages, and the indication of acetaminophen (paracetamol) 2 grams per day and dipyron in short periods of time is relatively safe. Among the antibiotics, the penicillins and the cephalosporins are generally well tolerated in patients with liver disease in a final stage. There is no consensus in the literature regarding antimicrobial prophylaxis for these patients. The clavulanic acid is hepatotoxic and should not be prescribed in combination with amoxicillin. It was found that there is no way to accurately determine the optimum dosage of each drug for a given patient; the best choice is to prescribe medications when there is real need. Studies with these patients require advances in order to promote a better quality service and with lower risk of worsening of their health status.*

**Keywords:** Liver transplantation. Oral health. Antibiotics. Non-steroidal anti-inflammatory drugs.

<sup>I</sup>Graduanda em Odontologia, Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais. <sup>II</sup>Professora Adjunto, Departamento de Odontologia Restauradora da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais. <sup>III</sup>Professora Associada, Departamento de Odontologia Restauradora da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais. <sup>IV</sup>Professor Adjunto, Departamento de Odontologia Restauradora da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais. <sup>V</sup>Professor Adjunto, Departamento de Odontologia Social e Preventiva da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais.

## INTRODUÇÃO

O transplante hepático é uma modalidade terapêutica cirúrgica com abordagem multidisciplinar que consiste na remoção do órgão doente para colocação de um fígado sadio, a partir de um doador com morte encefálica, ou parte deste órgão, proveniente de um doador vivo. O transplante destina-se ao portador de doença hepática aguda ou crônica em fase terminal.<sup>1</sup>

Pacientes transplantados, ou em fase pré-transplante de fígado requerem a eliminação dos focos infecciosos da cavidade bucal e as suas diversas alterações sistêmicas exigem mudanças e maior controle na prescrição e uso de medicamentos, uma vez que o fígado desempenha fundamental papel no metabolismo de fármacos. Nesses pacientes a capacidade de eliminação dos medicamentos é significativamente menor. Deve-se considerar a possibilidade do uso de fármacos cuja via metabólica preferencialmente não seja hepática ou, quando necessário, reduzir sua dose. Os principais sinais de lesão hepática induzida por fármacos são dor abdominal, náuseas e icterícia. Deve-se levar em conta, ainda, a fase do transplante em que o paciente se encontra. Na fase pré-operatória, por exemplo, encontram-se condições instáveis de falência de órgãos em fase final. Já na fase pós-transplante, o profissional atenderá um paciente imunossuprimido e as funções do fígado, bem como o desempenho dos imunossuppressores sobre o organismo devem ser constantemente monitorados.<sup>2,3</sup>

No intuito de esclarecer/informar o cirurgião-dentista, apresentamos uma revisão narrativa da prescrição de analgésicos, AINEs e antibióticos para pacientes com doença hepática aguda ou crônica em fase terminal.

## METODOLOGIA

Foi realizada uma busca da literatura científica na base de dados PUBMED, utilizando-se os seguintes descritores “livertransplantation”, “hepaticsafety”, “livertoxicity”, “pharmacology liver transplant dentistry”, de 2003 a 2015, nos idiomas espanhol, inglês e português. Outros artigos científicos foram buscados nas bases Scielo e Bireme, no mesmo período e com os mesmos unitermos

em português. Os resumos foram lidos para a seleção dos artigos que atenderam aos objetivos da pesquisa.

## REVISÃO DA LITERATURA

### *Analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)*

Os AINEs constituem o grupo de fármacos empregados no controle e tratamento da analgesia, inflamação e hipertermia. São geralmente agrupados por sua semelhança química e subdivididos em classes. O ácido acetil-salicílico, pertencente ao grupo dos salicilatos, é um dos fármacos mais utilizados no mundo, especialmente como antiagregante plaquetário<sup>4</sup>. Seu metabolismo está localizado no fígado e seus produtos são eliminados através da urina. Podem provocar lesão hepática, normalmente reversível, e seu uso está contraindicado para pacientes que possuem doença hepática crônica. O seu efeito antiplaquetário e a sua tendência de causar lesões erosivas no trato gastrointestinal torna seu uso perigoso no hepatopata.<sup>4</sup>

O paracetamol (acetaminofeno), um derivado do paraminofenol, é um medicamento associado a lesão e toxicidade hepáticas. No entanto, desde que não exceda a dose de 2 a 3 gramas por dia é indicado para uso em hepatopatas.<sup>5,6</sup>

Por meio da hidroxilação do paracetamol é formado um metabólito tóxico altamente reativo, o NAPQI (n-acetil-p-benzoquinonaimina), que quando em altas doses de ingestão provoca depleção do grupo sulfidril da glutathiona (GSH) responsável por torná-lo inofensivo. Quando o GSH é insuficiente para neutralizar os efeitos do NAPQI, ocorre a lesão hepática. Além de necrose hepática fatal, a intoxicação por paracetamol pode levar ao coma hipoglicêmico e necrose tubular renal.<sup>4-6</sup>

A dipirona é um fármaco muito prescrito no Brasil e está indicada para pacientes com doença hepática sem causar comprometimento da função renal quando em curto período de tempo (72 horas), três doses de 575mg, como registrado em um estudo realizado com 29 pacientes com cirrose hepática, onde um paciente desenvolveu insuficiência renal.

Como a dipirona reduz a síntese de prostaglandinas renais responsáveis pelo suprimento sanguíneo, o paracetamol parece ser mais seguro.<sup>7</sup>

Os medicamentos diclofenaco, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, tenoxicam e piroxicam estão contraindicados por serem metabolizados pelo fígado e causarem lesão renal em pacientes com cirrose hepática. A insuficiência renal em indivíduos com cirrose acontece devido à diminuição do fluxo sanguíneo mediada por prostaglandinas para os rins, sendo a COX-2 a principal enzima responsável pela produção das prostaglandinas que provocam vasodilatação; assim, com a inibição das COX pelos AINEs, ocorre um comprometimento no fluxo sanguíneo renal.<sup>8,9</sup>

**A nimesulida inibe seletivamente a COX-2 e está associada à hepatotoxicidade.** O principal metabólito derivado da sua transformação é o 4'-hidroxi (M1), que mantém a inibição da COX-2. Como na insuficiência hepática ocorre diminuição da taxa de eliminação de ambos, a dose deve ser reduzida de quatro a cinco vezes nesses pacientes.<sup>10</sup>

São poucos os estudos sobre eficácia e segurança do uso de inibidores seletivos da COX-2 (celecoxib, lumiracoxibe e etoricoxib) entre hepatopatas. Como a COX-2 está implicada na manutenção renal do fluxo sanguíneo, estudos-piloto sugerem uma diminuição da taxa de filtração glomerular em pacientes com ascite tratados com o celecoxib.<sup>5</sup>

### **Antibióticos**

O grupo de antibióticos mais utilizados na odontologia é o dos betalactâmicos (penicilinas e cefalosporinas). Esse grupo age impedindo a síntese e manutenção da parede bacteriana, essencial à sobrevivência da bactéria. Essa é sua maior limitação, pois os antibióticos desses grupos não possuem atividade contra microrganismos desprovidos de parede celular. Além disso, existem mecanismos de defesa naturais e adquiridos, como a produção de betalactamases responsáveis pela resistência bacteriana a estes antibióticos. Para limitar o surgimento de resistência bacteriana são utilizados os inibidores de betalactamases: ácido clavulânico, sulbactam e

tazobactam.<sup>4</sup>

As penicilinas são geralmente classificadas de acordo com o seu espectro de atividade antibacteriana. Lesões hepáticas associadas ao uso de penicilinas são raras. Estes antimicrobianos têm pouco potencial hepatotóxico. As cefalosporinas são classificadas por gerações, baseadas em suas características de atividade antimicrobiana. A cefalotina e cefazolina são as principais representantes das cefalosporinas de primeira geração, apresentam boa atividade contra bactérias gram-positivas e atividade moderada contra gram-negativas. Esses fármacos têm sido associados com baixa hepatotoxicidade e apenas raros casos de lesão hepática induzida por fármacos foram relatados.<sup>4,11</sup> A ceftriaxona é também um antibiótico do grupo das cefalosporinas, de 3ª geração, que possui um diferente mecanismo relacionado à hepatotoxicidade imunomediada. Cerca de 40% é excretada pela bile. Quando administrada por via parenteral a ceftriaxona pode causar problemas biliares com sintomas de colecistite e icterícia colestática. Em raras ocasiões as cefalosporinas têm sido relacionadas à hepatite colestática, e o seu mecanismo parece ser uma reação de hipersensibilidade semelhante à induzida por penicilinas.<sup>11</sup>

Os inibidores de beta lactamases são coadjuvantes no aumento do espectro das penicilinas e cefalosporinas contra microrganismos produtores desta enzima. Um dos seus representantes é o ácido clavulânico. A associação amoxicilina/ácido clavulânico é a que apresenta o mais importante risco de hepatotoxicidade. Há um aumento de cinco a nove vezes para a combinação quando se compara o uso de amoxicilina isolada. Uma análise retrospectiva identificou uma taxa de incidência estimada de 9,91 casos de icterícia por 100.000 prescrições. A hepatotoxicidade associada à amoxicilina/clavulanato geralmente segue um curso benigno, com sintomas que se resolvem ao longo de algumas semanas, mas há relatos de que alguns pacientes podem ser levados à insuficiência hepática aguda e até à morte.

Há poucos casos de toxicidade hepática associada com outro inibidor de betalactamase, o sulbactam.<sup>4,11</sup> O uso dos macrolídeos e tetraciclina tem declinado em odontologia, devido à crescente resistência bacteriana.

Além disso, eles são extensamente metabolizados no fígado, devendo ser indicados com cautela em pacientes hepatopatas.<sup>12</sup>

A clindamicina é eficaz no tratamento de infecção por quase todos os patógenos orais, sobretudo os anaeróbios. O seu metabolismo é hepático. Em pacientes com insuficiência hepática sua dose deve ser reajustada ou seu intervalo de administração alterado para 8 a 12 horas. A clindamicina é associada a casos de lesão hepática, por elevação das transaminases séricas, mecanismo transitório que ocorre geralmente após vários dias de altas doses intravenosas, e por hepatotoxicidade aguda idiossincrática que surge dentro de uma a três semanas após o início da terapia, mas é leve, autolimitada e resolvida com a interrupção do uso.<sup>13</sup>

Com base na extensão do procedimento odontológico e na gravidade da doença hepática, a profilaxia antibiótica pode ser considerada para reduzir a incidência de infecção pós-operatória. A ampicilina, amoxicilina e cefalosporinas de 1ª e 3ª geração estão indicadas em pacientes que possuem ascite refratária, onde a bacteremia espontânea pode levá-los a desenvolver peritonite, aumentando o risco de mortalidade.<sup>14</sup>

Douglas et al.<sup>15</sup> (1998) relatam que em casos onde o paciente é portador da doença hepática e ascite, com risco iminente de desenvolver peritonite bacteriana espontânea por estarem com o sistema imune fora de suas condições normais, seriam indicados dois gramas de amoxicilina com 500 miligramas de metronidazol, 1 hora antes do procedimento. Frazee et al.<sup>16</sup> (2005) indicam a profilaxia antibiótica a pacientes cirróticos com a finalidade de reduzir a incidência de peritonite bacteriana. São pacientes mais vulneráveis que apresentam hemorragia gastrointestinal, ascite em recuperação de peritonite e aqueles com concentração de albumina ascítica inferior a 1g/dL. Perdigão et al.<sup>17</sup> (2012) reafirmam que a profilaxia antibiótica é indicada em pacientes com ascite e bacteremia espontânea, e em pacientes com a contagem absoluta de neutrófilos inferior a 1.500/mm<sup>3</sup>. Em relato de caso, Levenson et al.<sup>3</sup> (2013) afirmam que a contagem normal de neutrófilos torna o uso de profilaxia antibiótica dispensável nesses pacientes.

## DISCUSSÃO

Ao se prescrever um medicamento ao paciente portador de doença hepática, deve-se considerar o real grau de comprometimento da função hepática. Os testes de função hepática não revelam a condição do órgão com exatidão, não sendo possível assim, estabelecer regras para ajustes de doses. Não há relação entre a alteração hepática e testes funcionais.

A dipirona é um medicamento muito prescrito no Brasil e pode ser utilizada nesses pacientes que haja comprometimento da função renal e, conseqüentemente, aparecimento de efeitos colaterais. Mas o paracetamol ainda é a fármaco de primeira escolha para dor em odontologia, pois a dipirona reduz os níveis de prostaglandinas renais responsáveis pelo suprimento sanguíneo.<sup>18</sup> O paracetamol, quando administrado em doses inferiores a 2g por dia (o que corresponderia a apenas 4 comprimidos de 500mg por dia) não apresenta níveis elevados consideráveis do metabólito reativo NAPQI, portanto, não provocaria lesão hepatocelular.<sup>5,6</sup> Para dores de moderada intensidade, pode-se optar pelo uso do tramadol, um analgésico opióide, na dose de 25 mg a cada 8 horas.<sup>5</sup>

O ácido acetilsalicílico está contra-indicado por possuir efeito antiplaquetário, o que eleva o risco de sangramento em pacientes já plaquetopênicos. Assim como o diclofenaco, que é metabolizado no fígado e eleva em até três vezes o nível de transaminases hepáticas. O ibuprofeno está contra-indicado por possuir metabolismo hepático, provocando aumento de cinco vezes nas enzimas hepáticas. O piroxicam passa por metabolismo entero-hepático com recirculação do fármaco. Desta forma, possui meia vida longa. Em pacientes doentes eleva o nível de transaminases séricas ocasionando lesão hepática em até 18% dos pacientes, induzindo depleção dos níveis de glicogênio.<sup>4,8,12,15</sup> Finalmente, a nimesulida é o mais hepatotóxico destes medicamentos.<sup>9</sup>

As penicilinas G e V, amoxicilina, ampicilina, e as cefalosporinas cefalotina, cefazolina, cefalexina e cefoxitina são bem toleradas em doentes com doença hepática em fase terminal. Há relatos de toxicidade

envolvendo os fármacos oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina e ainda flucloxacilina, devendo esses fármacos, portanto, serem utilizados com precaução. A ceftriaxona e a cefotaxima devem ser evitadas e o uso de ácido clavulânico não está indicado em pacientes com doença hepática aguda ou crônica nesses pacientes. Tetraciclina e macrolídeos também não devem ser utilizados porque seu metabolismo é hepático e representam importante alvo de resistência bacteriana.<sup>11,4,15,19</sup>

A clindamicina é relatada como boa indicação em casos de periodontite e infecções na região bucomaxilofacial, mas são necessários ajustes de dose em pacientes hepatopatas, pois eleva os níveis de transaminases séricas e possui metabolismo prolongado nesses pacientes. Seu uso deve ser evitado em pacientes em fase terminal, pois contribui para o aumento do dano hepático.<sup>15,13,15</sup> Não há um consenso na literatura quanto à profilaxia antimicrobiana.

Estudos indicam a cobertura profilática em casos de ascite refratária com risco de desenvolvimento de peritonite bacteriana e após análise dos exames laboratoriais, principalmente a contagem de neutrófilos, estado geral do paciente e RNI.<sup>3,16,17</sup>

Essa revisão narrativa possui limitações, pois há poucos ensaios clínicos randomizados com pacientes na fase pré-transplante hepático. Sua importância se baseia em direcionar os profissionais da odontologia no que concerne à farmacologia de pacientes hepatopatas graves, utilizando-se de embasamento científico para propiciar um atendimento de qualidade a esses pacientes, com menor risco de agravamento de seu quadro de saúde muitas vezes já debilitado.

São necessários mais estudos de utilização de medicamentos nesses pacientes merecem avanços, a fim de se propiciar um atendimento de qualidade e com menor risco de agravamento de seu quadro de saúde.

Apesar das poucas evidências na literatura científica para uma prescrição medicamentosa segura a pacientes hepatopatas graves, pode-se concluir que a prescrição de paracetamol 2g por dia parece ser uma escolha segura, assim como a dipirona por curtos períodos de

tempo. Antibióticos betalactâmicos também parecem ser seguros para esses pacientes. Demais AINEs e ácido clavulânico estão contraindicados nestes pacientes. Outros medicamentos são alvo de opiniões divergentes na literatura científica, devendo ser prescritos com cautela.

---

## REFERÊNCIAS

1. Liou, IW. Referral for Liver transplantation. Hepatitis C Online [Internet]. 2013 Sep 11. [citado 2015 Jul 23]. 13p. Disponível em: <http://www.hepatitisc.uw.edu/go/management-cirrhosis-related-complications/liver-transplantation-referral/core-concept/all>
2. Coelho JCU, Parolin MB., Matias JEF, Jorge FMF, Canan Júnior LW. Causa de óbito tardio em transplantados de fígado. Rev. Assoc. Med. Bras. 2003; 49( 2 ): 177-80.
3. Levenson D, Veitz-Keenan A. Dental Management of Liver Transplant Patient: Case Report. The N Y State Dent J. 2013;79(1):16-8.
4. Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 12. ed. Porto Alegre: Artmed; 2012.
5. Chandok N, Watt KD. Pain management in cirrhotic patient: the clinical challenge. Mayo Clin Proc. 2010;85(5):451-8.
6. Imani F, Motavaf M, Safari S, Alavian SM. The therapeutic use of analgesics in patients with liver cirrhosis: a literature review and evidence-based recommendations. Hepat Mon. 2014;14(10):e23539.
7. Zapater P, Llanos L, Barquero C, Bellot P, Pascual S, Carnicer F et al. Acute effects of dipyron on renal function in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2015;116(3):257-63.
8. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: what is the actual risk of liver damage? World J Gastroenterol. 2010; 16(45):5651-61.
9. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL. Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002-2006. Fundam Clin Pharmacol. 2013;27(2):223-30.
10. Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide. Clin Pharmacokinet. 1998; 35(4): 247-74.
11. Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. J Antimicrob Chemother. 2011; 66(7):1431-46.
12. Amarapurkar DN. Prescribing medications in patients with decompensated liver cyrrhosis. Int J Hepatol. 2011; 2011: 1-5. Article ID 519526.
13. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2012-. Clindamycin [citado 2015 Jul 23]. Disponível em: <http://livertox.nih.gov/Clindamycin.htm>
14. Radmand R, Schilsky M, Jakab S, Khalaf M, Falace DA. Pre-liver transplant protocols in dentistry. Medical Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013;115(4):426-30.
15. Douglas LR, Douglass JB, Sieck JO, Smith PJ. Oral management of the patient with end-stage liver disease and the liver transplant patient. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998 Jul;86(1):55-64.

---

## REFERÊNCIAS

16. Frazee LA, Marinos AE, Rybarczyk AM, Fulton SA. Long-term prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Ann Pharmacother*. 2005;39(5):908-12.
  17. Perdigão JP, Almeida PC, Rocha TD, Mota MR, Soares EC, Alves AP et al. Postoperative bleeding after dental extraction in liver pretransplant patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(3):e177-84.
  18. Zapater P, Llanos L, Barquero C, Bellot P, Pascual S, Carnicer F et al. Acute effects of dipyron on renal function in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116(3):257-63.
  19. Firriolo FJ. Dental management of patients with end-stage liver disease. *Dent Clin North Am*. 2006;50(4):563-90.
-