

PREVALÊNCIA DO USO DE MEDICAMENTOS ANTICOLINÉRGICOS EM PACIENTES QUE NECESSITAM DE CIRURGIA BUCAL E POSSÍVEIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: ESTUDO PILOTO

PREVALENCE OF ANTICHOLINERGIC MEDICATION USE IN PATIENTS WHO NEED ORAL SURGERY AND POSSIBLE DRUG INTERACTIONS: PILOT STUDY

LAVÍNEA SILVA DE LIMA¹, MÁYSA DA SILVA GONÇALVES¹, JÚLIA DE SOUZA FARIA¹, CAMILA PEREIRA DE ARAÚJO¹, MATHEUS FURTADO DE CARVALHO², BRENO NOGUEIRA SILVA², PAMELA SOUZA ALMEIDA SILVA GERHEIM^{3*}

1. Discente de graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora; 2. Professor Doutor, Departamento de Clínica Odontológica, Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora; 3. Professora Doutora, Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora.

* Departamento de Farmacologia, Rua José Lourenço Kelmer s/n, Campus Universitário, São Pedro, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. CEP: 36036-900, pamela.souza@ufjf.edu.br

Recebido em 29/06/2021. Aceito para publicação em 30/07/2021

RESUMO

Os medicamentos anticolinérgicos com uma variedade de atividades farmacológicas produzem xerostomia como um dos principais efeitos adversos. Este trabalho teve como objetivo identificar a prevalência de utilização de medicamentos com atividade anticolinérgica por pacientes atendidos em uma clínica de cirurgia odontológica e avaliar o risco de potenciais interações medicamentosas. Realizou-se um estudo piloto transversal, sendo incluídos 24 pacientes atendidos na Clínica de Cirurgia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora. Os dados foram coletados através de questionário exploratório. Os medicamentos foram classificados conforme a Escala Brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica. As interações medicamentosas potenciais foram analisadas pelo *Drugs*® através dos medicamentos em uso pelo paciente e simulações de prescrição de medicamentos comumente usados na Odontologia. Observou-se prevalência de 29% no uso de pelo menos 1 medicamento com atividade anticolinérgica. Foram identificados 12 medicamentos com atividade anticolinérgica, principalmente com ação no Sistema Nervoso Central. Adicionalmente, foram identificadas 17 interações medicamentosas potenciais de importância clínica grave ou moderada. Foi observada importante utilização de fármacos com atividade anticolinérgica, com risco teórico de interações medicamentosas relevantes clinicamente em pacientes que necessitam de cirurgia bucal.

PALAVRAS-CHAVE: Farmacologia; Cirurgia Bucal; Efeitos adversos; Interações medicamentosas.

ABSTRACT

The anticholinergic drugs with a variety of pharmacological activities produce xerostomia as one of the main side effects. The aim of this study was to identify the prevalence of the use of anticholinergic drugs by patients from a dental surgery

clinic and evaluate the risk of potential drug interactions. A cross-sectional pilot study was carried out, including 24 patients treated at the Surgery Clinic of the Dentistry Faculty of Federal University of Juiz de Fora. Data was collected by exploratory questionnaire. The drugs were classified according to the Brazilian anticholinergic activity drug scale. Potential drug interactions were analyzed by *Drugs*® through the medication used by each patient alongside simulations of commonly used drugs in Odontology. A 29% prevalence in the use of at least 1 medication with anticholinergic activity was observed. Twelve drugs with anticholinergic activity were identified, especially with activity in the Central Nervous System. Furthermore, 17 potential drug interactions of serious or moderate clinical importance were identified. An important use of anticholinergic drugs was observed, with a theoretical risk of clinically relevant drug interactions in patients who need oral surgery.

KEYWORDS: Pharmacology; Oral Surgery; Adverse Reactions; Drug Interactions.

1. INTRODUÇÃO

A prevalência global de uso de medicamentos na população brasileira é alta, sendo que aproximadamente 51% das pessoas utilizam ao menos um medicamento para tratamento de condições agudas ou crônicas¹. Apesar de mais comum entre os idosos, a polifarmácia também pode estar presente nas prescrições para jovens e adultos, uma vez que se observa que há um aumento crescente de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) na população mundial e brasileira². O consumo concomitante de dois ou mais medicamentos gera um risco teórico de interações medicamentosas, que pode ser prejudicial ou não ao paciente³. Além disso, pode contribuir para o aumento na incidência e gravidade de eventos adversos potencialmente evitáveis⁴.

Nesse cenário, o Cirurgião-Dentista (CD) deve conhecer os medicamentos utilizados pelos pacientes

que serão atendidos, bem como as repercussões sistêmicas e na cavidade bucal de tais substâncias⁵. Esse conhecimento é de fundamental importância para detectar a utilização de algum medicamento que possa influenciar na conduta odontológica, além de orientar para a prescrição racional e segura de medicamentos^{6,7}.

Dentre os medicamentos de uso sistêmico para manejo de diversas condições clínicas crônicas e agudas com importante impacto na conduta odontológica destacam-se os medicamentos com atividade anticolinérgica⁸⁻¹⁰. Tais medicamentos pertencem a uma ampla gama de classes terapêuticas que atuam em diversos sistemas fisiológicos, sendo prescritos para doenças do sistema cardiovascular, respiratório, sistema nervoso central (SNC), gastrointestinal e geniturinário. Além dos efeitos terapêuticos esperados, o uso dos medicamentos com atividade anticolinérgica pode resultar em efeitos adversos periféricos e centrais com impacto na Odontologia. Dentre os efeitos periféricos, destacam-se a xerostomia, a dilatação das pupilas, os olhos secos, o aumento da pressão intraocular, a retenção urinária e a visão turva. Sonolência, tontura, confusão mental, déficit cognitivo, falta de atenção, inquietação, incapacidade de concentração, excitação, agitação, desorientação, ataxia, alucinações, delírio, convulsões e hiper-reflexia são alguns efeitos adversos centrais⁹⁻¹¹.

Dessa forma, o objetivo do presente trabalho foi identificar a prevalência de utilização de medicamentos com atividade anticolinérgica de pacientes atendidos em uma Clínica de Cirurgia Odontológica e estimar os riscos de interações medicamentosas potenciais desses com os fármacos comumente prescritos em procedimentos cirúrgicos odontológicos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal piloto, no qual foram incluídos pacientes que procuraram atendimento odontológico realizado na clínica da disciplina de Cirurgia II da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (FO/UFJF) no mês de março de 2020. Os critérios de inclusão contemplaram os pacientes assistidos na clínica destinada à disciplina que manifestaram interesse em participar da pesquisa, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFJF (CAAE: 27193319.6.0000.5147).

Os dados foram coletados através de formulário próprio, em forma de entrevista, realizada antes do procedimento odontológico por estudantes de graduação do curso de Odontologia, sob a supervisão de uma farmacêutica. Por meio de um questionário exploratório foram registrados o perfil do respondente, problemas de saúde autodeclarados e farmacoterapia atual.

O perfil do paciente incluiu o registro do nome, contato telefônico, data de nascimento, sexo, escolaridade e história social sobre uso de álcool e cigarro. O registro da farmacoterapia atual (tratamento

de doenças crônicas e/ou condições agudas) incluiu, por sua vez, os medicamentos utilizados pelo paciente, a concentração e a posologia.

A classificação dos medicamentos se deu segundo os níveis 1 e 2, grupo anatômico principal e subgrupo terapêutico, respectivamente, do sistema *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como o padrão internacional para estudos de utilização de medicamentos.

Para análise de exposição aos anticolinérgicos foi aplicada a Escala Brasileira de Medicamentos com Atividade anticolinérgica elaborada por Nery e Reis (2019). A escala abrange os medicamentos utilizados no Brasil e permite avaliar o impacto da carga anticolinérgica nos resultados de saúde e em pesquisas epidemiológicas por meio do estabelecimento da magnitude da atividade anticolinérgica em escores com valores de 1, 2 e 3¹⁰.

Os riscos de interações medicamento-medicamento foram estimados através do site *Drugs.com*, um banco de dados *on-line* gratuito sobre medicamentos que fornece acesso a informações para pacientes e profissionais de saúde, classificando cada interação conforme relevância clínica em grave, moderada, menor ou desconhecida¹². Foram simuladas situações de prescrição de medicamentos de uso sistêmico mais comumente utilizados na Odontologia e em cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial¹³⁻¹⁴. Nesta pesquisa foram avaliadas as interações com analgésicos (codeína, oxicodona, paracetamol e tramadol), anti-inflamatórios (dexametasona, diclofenaco de sódio/potássio e ibuprofeno) e antimicrobianos (amoxicilina, azitromicina, clindamicina, metronidazol) juntamente com os medicamentos com atividade anticolinérgica em uso de cada paciente, sendo selecionadas aquelas com relevância clínica classificadas como grave e moderada no banco de dados citado.

3. RESULTADOS

Participaram desse estudo 24 pacientes, sendo que 7 (29%) relataram estar em uso de pelo menos 1 medicamento com atividade anticolinérgica. Dentre esses, 2 indivíduos eram do sexo feminino e 5 do sexo masculino, com idade entre 30 e 72 anos (média de 56 anos). Quanto ao grau de escolaridade, 4 pacientes declararam ensino fundamental incompleto, 1 ensino médio incompleto, 1 ensino médio completo e 1 ensino superior incompleto. Seis pacientes responderam acerca da história social, sendo que 4 relataram não fazerem uso de bebidas alcoólicas e cigarros, enquanto 1 relatou uso de cigarro mais que 1 vez por semana e 1 paciente declarou uso de cigarro diariamente e consumo de álcool mais que uma vez por semana.

Foram identificados 12 medicamentos com atividade anticolinérgica na farmacoterapia dos pacientes, sendo mais utilizados aqueles com ação no Sistema Nervoso Central (Tabela 1).

Tais medicamentos foram autorrelatados como tratamento possível de diversas condições de saúde, principalmente transtorno bipolar, depressão e ansiedade, sendo os benzodiazepínicos os mais frequentemente utilizados (Tabela 1).

A maioria dos medicamentos com atividade anticolinérgica em uso pelos participantes desse estudo apresentam baixo escore anticolinérgico (1 ponto de acordo com a Escala Brasileira; Tabela 1). Importaneamente, dois pacientes estavam em uso concomitante de 3 medicamentos com atividade anticolinérgica, com carga total anticolinérgica de 5 para ambos.

Tabela 1. Medicamentos com atividade anticolinérgica, classificação, escore anticolinérgico e possível condição de saúde tratada entre os pacientes que necessitam de cirurgia oral.

Medicamento	Principal local de ação (ATC)	Escore ^a	Nº Pacientes em uso	Possível condição de saúde tratada ^b
Ácido valpróico	SNC (N03AG01)	1	1	Transtorno bipolar
Carbamazepina	SNC (N03AF01)	2	1	Depressão
Carbonato de lítio	SNC (N05AN01)	1	1	Transtorno bipolar
Ciclobenzaprina	SME (M03BX08)	3	1	Dor
Clonazepam	SNC (N03AE01)	1	3	Ansiedade; Depressão
Clozapina	SNC (N05AH02)	3	1	Transtorno bipolar
Diazepam	SNC (N05BA01)	1	2	Insônia; Depressão
Fluoxetina	SNC (N06AB03)	1	1	Ansiedade; Depressão
Furosemida	SC (C03CA01)	1	1	Hipertensão

ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical*; SNC: Sistema Nervoso Central. SME: Sistema Músculo-esquelético; SC: Sistema Cardiovascular. ^aEscore anticolinérgico conforme a Escala Brasileira de Medicamentos com Atividade anticolinérgica. ^bCondição de saúde autorrelatada pelo participante.

Foram identificadas 17 interações medicamentosas potenciais de importância clínica grave ou moderada entre os medicamentos de uso odontológico e o medicamento com atividade anticolinérgica de uso sistêmico do paciente (Tabela 2). Dentre as interações medicamentosas mais graves, está a administração concomitante dos fármacos de ação central e analgésicos opioides, cujo desfecho é o risco de sedação, além de depressão intensa do SNC a depender da concentração e do tipo de opioides a ser prescrito (Tabela 2). Ademais, a administração simultânea de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e carbonato de lítio pode resultar em aumento dos níveis séricos de lítio e risco de toxicidade e a administração de antimicrobianos e clozapina pode resultar em risco aumentado de ritmo cardíaco irregular.

4. DISCUSSÃO

Mais de 600 medicamentos são relatados com atividade anticolinérgica, sendo altamente prevalentes na farmacoterapia, principalmente de pacientes idosos, para tratamento de várias condições crônicas, como depressão, esquizofrenia e hipertensão, ou agudas, como processos alérgicos e respiratórios⁸⁻¹⁰.

Neste estudo, foi encontrada uma prevalência de 29% no uso de pelo menos 1 medicamento com atividade anticolinérgica pelos pacientes atendidos em uma clínica de cirurgia odontológica. O recorte da amostra é típico de um ambulatório público, onde houve maior porcentagem de indivíduos adultos com alta faixa-etária (média de 56 anos), o que é compatível com o aumento do número de medicamentos utilizados, correspondendo a um reflexo importante no atendimento odontológico, principalmente, no serviço público.

Dentre os efeitos adversos periféricos mais frequentemente relatados pelos pacientes em uso de anticolinérgicos está a xerostomia, a qual impacta a qualidade de vida dos indivíduos^{8,15}. Recentes achados apontam para a associação estatisticamente significativa entre a carga anticolinérgica do medicamento, conforme diferentes escalas anticolinérgicas, e a xerostomia e a hipossalivação¹⁶⁻¹⁷.

Um estudo realizado com residentes de instituições de longa permanência para idosos avaliou o uso de medicamentos e seu potencial impacto no estado de saúde bucal, evidenciando alto consumo no uso de medicamentos, sendo que quase 50% dos medicamentos prescritos apresentaram potencial efeito na redução da salivação e queixa de boca seca⁷. Tal condição pode dificultar a adaptação de próteses dentárias, deglutição, fonação e aumento da probabilidade de desenvolvimento de cárie dentária.⁸ Acredita-se que o principal mecanismo relacionado à hipossalivação decorre do antagonismo dos receptores muscarínicos presentes nas glândulas salivares pelo fármaco, reduzindo a estimulação da produção da saliva fluida controlada pelo sistema nervoso parassimpático^{9,18}.

A ocorrência de efeitos adversos anticolinérgicos é favorecida pela associação a fatores como características individuais do paciente, idade, doenças de base e, também, interações medicamentosas.¹⁹ Nesse estudo, foram simuladas situações de interações entre os medicamentos em uso pelo paciente e aqueles uso odontológico, destacando-se o risco do aparecimento de interações graves envolvendo os fármacos de ação central e analgésicos opioides, com possibilidade de manifestações de sonolência e sedação, aumentando os riscos de queda e fratura, além de possibilidade de depressão respiratória a depender da concentração e do tipo de opioide a ser prescrito.

Tabela 2. Interações medicamentosas potenciais.

Medicamento de uso odontológico	Medicamento em uso pelo paciente	Interação	Classificação do risco de interação
Analgésicos opioides Codeína Oxicodona Tramadol	Ácido valpróico	Efeitos depressores do SNC e/ou respiratório podem ser aumentados de forma aditiva ou sinérgica.	Moderada
	Carbamazepina	Risco aumentado de efeitos depressores do SNC e / ou respiratório. Redução da eficácia da codeína e início de sintomas de abstinência em pacientes fisicamente dependentes.	Moderada
	Ciclobenzaprina ou Clonazepam ou Clozapina ou Diazepam	Risco de depressão respiratória e sedação.	Grave
	Fluoxetina	Redução ou alívio inadequado da dor.	Moderada
	Furosemida	Efeitos aditivos na redução da pressão arterial, ortostase e hipotensão.	Moderada
	Carbonato de lítio	Risco de potencializar os efeitos dos agentes serotoninérgicos e síndrome serotoninérgica.	Moderada
Anti-inflamatórios não esteroidais Diclofenaco Ibuprofeno	Carbonato de lítio	Aumento dos níveis séricos de lítio e risco de toxicidade.	Grave
	Fluoxetina	Potencializar o risco de sangramento.	Moderada
	Furosemida	Afetar adversamente a função renal.	Moderada
Anti-inflamatórios esteroidais Dexametasona	Carbamazepina	Risco de diminuição das concentrações plasmáticas e dos efeitos sistêmicos dos glicocorticoides.	Moderada
	Furosemida	Risco aumentado de hipocalcemia e outros distúrbios eletrolíticos por meio de efeitos mineralocorticóides cujo grau varia com o tipo de glicocorticoide, a via de administração e o tempo de uso.	Moderada
Antimicrobianos Azitromicina Clarithromicina Metronidazol	Clozapina	Risco aumentado de ritmo cardíaco irregular com macrolídeos.	Grave
	Fluoxetina	Risco aumentado de ritmo cardíaco irregular com macrolídeos.	Moderada
	Carbonato de lítio	Risco aumentado de ritmo cardíaco irregular com macrolídeos. Aumento dos níveis séricos de lítio e risco de toxicidade com metronidazol.	Moderada

A intensidade desses efeitos adversos graves é aumentada pela ingestão concomitante de tais medicamentos com o álcool, manifestando-se pelos efeitos aditivos dessas substâncias ao nível da depressão do SNC.²⁰ Diante disso, os pacientes que relatam uso de álcool devem ser orientados a evitar o seu consumo durante o tratamento medicamentoso, além de serem alertados para os riscos da associação.

Os analgésicos opioides, como a codeína, a oxicodona e o tramadol, assim como os ansiolíticos (diazepam, midazolam, lorazepam) e os glicocorticóides (dexametasona, hidrocortisona, prednisona) também apresentam atividade anticolinérgica, contribuindo para a ocorrência de efeitos adversos anticolinérgicos e para aumento da carga anticolinérgica total quando prescritos pelo CD ao paciente.¹⁰

Os efeitos anticolinérgicos cumulativos, obtido pela soma das cargas anticolinérgicas individuais dos medicamentos atribuída em uma escala anticolinérgica, estão associados a significativos efeitos adversos centrais e periféricos sendo importante a identificação

de pacientes com maior risco a tais reações prejudiciais. A construção de uma Escala Brasileira de Medicamentos com Atividade Anticolinérgica se deu a partir da realização de uma revisão de literatura para identificação de escalas de mensuração de atividade anticolinérgica mundialmente utilizadas e contempla 125 medicamentos, com a atividade podendo variar de baixa (escore 1) a alta (escore 3).¹⁰ A maioria dos medicamentos tem atividade anticolinérgica igual a 1. Porém, há fármacos de uso odontológico que apresentam carga anticolinérgica maior, como os relaxantes musculares de ação central (ciclobenzaprina, carisoprodol), os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina) e os anti-histamínicos (hidroxizina, prometazina) que possuem carga de 3. Sendo assim, se necessário o uso concomitante desses fármacos, o prescritor deve optar pelas menores doses efetivas, durante o tempo de tratamento mais curto possível, além de informar ao paciente as possíveis reações adversas.

Assim, os medicamentos com atividade anticolinérgica devem ser sempre considerados para a tomada de decisão clínica, uma vez que a toxicidade

resulta, muitas vezes, da carga anticolinérgica acumulada e não do efeito de um único fármaco⁹⁻¹⁰.

Contudo, a maioria dos instrumentos de avaliação da carga anticolinérgica não considera aspectos farmacológicos relevantes tais como as doses utilizadas, as afinidades diferenciais pelo subtipo de receptor muscarínico e a permeabilidade da barreira hematoencefálica. Há uma limitação da escala brasileira, utilizada no estudo, pela não inclusão de informações sobre dose, que propiciaria a mensuração da exposição a anticolínicos com maior acurácia¹⁰.

Dentre as outras interações medicamento-medicação graves apontadas por esse estudo está a coadministração de carbonato de lítio com AINEs, medicamentos comumente utilizados na Odontologia. O mecanismo exato dessa interação é desconhecido, mas acredita-se que envolva a depuração urinária do lítio, levando ao aumento da sua concentração sanguínea com risco de intoxicação devido ao baixo índice terapêutico do metal²¹⁻²³. Apesar de a interação apresentar grande variabilidade entre pacientes, faz-se importante a administração concomitante de forma cautelosa, principalmente a pacientes idosos ou com outros fatores de risco para a intoxicação ao lítio, como insuficiência renal.

Adicionalmente, alguns medicamentos psicotrópicos, como a clozapina, têm sido associados ao prolongamento do intervalo QT, com risco aumentado de arritmias ventriculares letais²⁴. Além deles, os macrolídeos, como a Azitromicina e Claritromicina, também estão associados com o prolongamento do intervalo QT, aumentando o risco cardiovascular.²⁵ Sendo assim, recomenda-se cautela na administração de clozapina em conjunto com os antimicrobianos macrolídeos, com aumento do risco de arritmias ventriculares, incluindo *torsade de pointes* e morte súbita.

Apesar dos interessantes achados, o presente trabalho apresentou como principais limitações o reduzido número de pacientes incluídos e o fato de utilizar o autorrelato como a fonte para definição dos problemas de saúde e da farmacoterapia atual. Investigações futuras fazem-se necessárias para ampliação da amostra e confirmação dos dados.

5. CONCLUSÃO

Conclui-se que houve importante prevalência de utilização de fármacos com atividade anticolinérgica pelos pacientes atendidos em uma Clínica de Cirurgia Odontológica. Ademais, há interações medicamentosas potenciais clinicamente relevantes com tais medicamentos envolvendo opioides, anti-inflamatórios esteroidais e antimicrobianos, sendo fundamental que tais conhecimentos possam orientar o CD para a tomada de decisão e a prescrição racional de medicamentos.

6. FINANCIAMENTO

Agradecemos à Pró-Reitoria de Extensão (PROEX) e à Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa (PROPP/BIC/VIC) da Universidade Federal de Juiz de Fora pelo apoio financeiro.

7. REFERÊNCIAS

- [1] Bertoldi AD, Pizzol T da SD, Ramos LR, Mengue SS, Luiza VL, Tavares NUL, *et al.* Sociodemographic profile of medicines users in Brazil: Results from the 2014 PNAUM survey. *Rev Saúde Pública.* 2016;50(2): 1-11.
- [2] Oliveira AEF, Haddad AE. *Odontologia para pacientes com comprometimento sistêmico.* São Luís: EDUFMA. 2018.
- [3] Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. In: *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2003; 48(2): 133-143.
- [4] Lucchetti G, Novaes PH, Lucchetti ALG. Polifarmácia e Adequação do uso de Medicamentos. In: Freitas EV, Py L. *Tratado de Geriatria e Gerontologia.* 4ª edição. Grupo Editorial Nacional (GEN). 2016; 1024-30.
- [5] Andrade ED. *Terapêutica Medicamentosa em Odontologia.* 3ª Edição. São Paulo: Editora Artes Médicas; 2014. 250 p.
- [6] Gómez-Moreno G, Guardia J, Cutando A, Calvo-Guirado JL. Pharmacological interactions of antimicrobial agents in odontology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14(3).
- [7] Janssens B, Petrovic M, Jacquet W, Schols JMGA, Vanobbergen J, De Visschere L. Medication Use and Its Potential Impact on the Oral Health Status of Nursing Home Residents in Flanders (Belgium). *J Am Med Dir Assoc [Internet].* 2017;18(9):809.e1-809.e8.
- [8] Atkinson JC, Grisius M, Massey W. Salivary hypofunction and xerostomia: Diagnosis and treatment. Vol. 49, *Dental Clinics of North America.* 2005; 49(2): 309-326.
- [9] Lavrador M, Castel-Branco MM, Cabral AC, Veríssimo MT, Figueiredo I V., Fernandez-Llimos F. Association between anticholinergic burden and anticholinergic adverse outcomes in the elderly: Pharmacological basis of their predictive value for adverse outcomes. *Pharmacol Res [Internet].* 2021;163(September):105306.
- [10] Nery RT, Reis AMM. Desenvolvimento de uma escala brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica. Development of a Brazilian anticholinergic activity drug scale. 2019; 17(2): 1-8.
- [11] Nishtala PS, Salahudeen MS, Hilmer SN. Anticholinergics: theoretical and clinical overview. Vol. 15, *Expert Opinion on Drug Safety.* 2016. DOI: 10.1517/14740338.2016.1165664.
- [12] Drugs.com [Internet]. Find Drugs & Conditions; c1996-2021 [Updated: 18 March 2021, Cited: 18 March 2021]. Available from: <https://www.drugs.com/>.
- [13] Padoin K, Comarella L, Solda C. Medicamentos comumente prescritos na odontologia e suas principais interações medicamentosas: revisão de literatura. *J Oral Investig.* 2018;7(1): 62-76.
- [14] Morethson P, Junior, OC. *Farmacologia para a clínica odontológica.* Grupo Gen-Livraria Santos EDa. 2015.
- [15] Campos WG de, Esteves CV, Costa K, Andrade ACP de, Domaneschi C, Lemos CA. Xerostomia in the older

- adult population, from diagnosis to treatment. *Clin Lab Res Dent.* 2019;1–7.
- [16] Tiisanoja A, Syrjälä AM, Komulainen K, Lampela P, Hartikainen S, Taipale H, *et al.* Anticholinergic burden and dry mouth among Finnish, community-dwelling older adults. *Gerodontology.* 2018;35(1): 3-10.
- [17] Tiisanoja A, Syrjälä AMH, Kullaa A, Ylöstalo P. Anticholinergic Burden and Dry Mouth in Middle-Aged People. *JDR Clin Transl Res.* 2020;5(1): 62-70.
- [18] Da Silva RS, Campesatto EA, Moreira MSA. Controle da Salivação. In: Morethson P, Junior, OC. *Os Farmacologia para a clínica odontológica.* Grupo Livraria Santos EDª. 2015.
- [19] López-álvarez J, Sevilla-llewellyn-jones J, Agüera-ortiz L, Agüera-ortiz L. Anticholinergic Drugs in Geriatric Psychopharmacology. 2019;13(December):1–15.
- [20] Lança, Teresa Martins Nobre. *Interações Medicamentos - Álcool Com Relevância Clínica No Ambulatório.* 2014. 86f. Dissertação de mestrado. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Muniz.
- [21] Monji A, Maekawa T, Miura T, Nishi D, Horikawa H, Nakagawa Y, *et al.* Interactions between lithium and non-steroidal antiinflammatory drugs [1]. *Clin Neuropharmacol.* 2002;25(5):241–2
- [22] Nunes RP. Lithium interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs and diuretics - A review. *Rev Psiquiatr Clin.* 2018;45(2):38–40.
- [23] Hersh EV., Moore PA. Three Serious Drug Interactions that Every Dentist Should Know About. *Compend Contin Educ Dent.* 2015;36(6).
- [24] Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, Adams C, Ackerman MJ, Noseworthy PA, *et al.* QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics* [Internet]. 2018;59(2):105–22.
- [25] Cheng YJ, Nie XY, Chen XM, Lin XX, Tang K, Zeng WT, *et al.* The role of macrolide antibiotics in increasing cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(20):2173–84.