



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ANTIBIOTERAPIA EM IMPLANTOLOGIA

Trabalho submetido por
Ana Marta Loureiro Simões
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Outubro de 2016



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ANTIBIOTERAPIA EM IMPLANTOLOGIA

Trabalho submetido por
Ana Marta Loureiro Simões
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Paulo Maurício
e coorientado por **Mestre Francisco Martins**

outubro de 2016

Agradecimentos

A realização desta tese de mestrado só foi possível graças ao apoio e colaboração de várias pessoas que contribuíram de diversas formas para o resultado final e às quais remeto os meus verdadeiros agradecimentos.

Para o Professor Doutor Paulo Maurício, Professor do Instituto Superior de Saúde Egas Moniz, meu notável orientador, vão as minhas primeiras palavras de agradecimento, pela confiança que depositou em mim, pelo espírito de entreajuda e pela disponibilidade para discussão dos problemas.

Ao Mestre Francisco Martins, meu coorientador, por toda a disponibilidade, ajuda e receptividade ao longo deste trabalho.

Aos meus pais e irmão, pelo exemplo que para mim, sempre constituíram.

Ao Tiago, por tudo, o carinho, o apoio e ajuda a todos os níveis e pelos conhecimentos e capacidades em que tudo auxiliaram para a escrita desta tese.

À minha amiga e parceira de box, Helena Félix da Costa, por toda a ajuda e amizade nestes dois anos de partilha diária de conhecimentos.

À Lara e à Carolina, pela amizade maravilhosa, por nunca me deixarem desistir e acreditarem em mim.

Agradeço ainda à Beatriz, à Patrícia, à Elma e à Ana Rita pela amizade que levarei comigo.

Resumo

Esta monografia é um trabalho de revisão bibliográfica, onde os artigos foram obtidos por pesquisa eletrônica nas bases de dados PubMed e B-On e em vários livros de referência. As palavras-chave utilizadas foram: implante (*implant*), antibiótico (*antibiotic*), antibioterapia, medicina dentária e profilaxia antibiótica, de forma independente, à exceção de medicina dentária, pesquisada sempre conjugada com uma das outras.

Como a informação acerca do tema não é significativa para serem tiradas conclusões relevantes, alarguei o tempo de pesquisa a nível temporal, ao invés de utilizar apenas artigos dos últimos 10 anos como normalmente preconizado. A falta de informação relevante realça ainda mais a importância do estudo aprofundado do tema.

Este trabalho visou abordar como principal tema os antibióticos usados em Implantologia. Inicialmente foi feita uma breve introdução ao tema. Esta introdução refere como foram descobertos os antibióticos, os princípios gerais a que a antibioterapia deve obedecer e fornecer através da interligação de áreas como a terapêutica, microbiologia oral, biologia celular e a bioquímica. Realça-se a importância da antibioterapia na Medicina Dentária, assim como alguns exemplos dos mais comumente usados e, mais especificamente o seu uso na área de Implantologia.

Realizou-se um esquema para as principais situações clínicas, de forma a ajudar outros Médicos Dentistas na prescrição, para este ser um documento mais conciso, seguro, útil e fácil de consultar.

A prescrição de antibióticos tem vindo a ser, cada vez mais, uma prática comum na comunidade Médica, usando-a tanto de uma forma terapêutica como profilática. Contudo, os Médicos não possuem informações claras no momento da sua prescrição, provocando o contínuo aumento de resistências antibióticas, situação que se tem verificado nos últimos anos.

Palavras-chave: antibioterapia, antibiótico, implantologia, medicina dentária, profilaxia antibiótica, resistência bacteriana, terapêutica de infeções orais.

Abstract

This dissertation is a bibliographic review. The studied articles were obtained by electronic research in the PubMed and B-On databases. The Key words for this research were implants, antibiotics, antibiotherapy, dentistry, antibiotic prophylaxis. Moreover, this dissertation was also conducted with literature on the same topics.

As the information on the topic is not significant to take proper conclusions, I had to stretch the research period, instead of using the 10-year period.

This thesis approached the use of antibiotics in implantology as the main topic. Firstly, there is an introduction on the topic. This introduction states how were the antibiotics found, the general principles to each the antibiotherapy should obey and supply through the interconnection of some different areas as therapeutics, oral microbiology, cellular biology and chemistry. Additionally, it mentions the antibiotics relevance for dentistry and some of the most used examples, specifically its use in implantology.

Also, a table was created to help the dentistry professionals on drugs prescription. This is intended to make it concise, easier to analyze and faster to use.

Antibiotic prescription has been increasing throughout the last years for both reasons, regular therapeutic and prophylactic.

However, dentists are not supplied with the proper information, which will ultimately lead to antibiotic resistance in most patients. This situation has been increasing for the last couple of years.

Key words: antibiotherapy, antibiotic, implantology, dentistry, antibiotic prophylaxis, bacteria resistance, oral infections therapeutics.

Índice Geral

1. Introdução	9
2. Desenvolvimento	11
2.1. Antibioterapia	11
2.1.1. Antibióticos – o início	11
2.1.2. Toxicidade seletiva	12
2.1.3. Classificação dos antibióticos	12
2.1.4. Farmacocinética	17
2.1.5. Posologia	22
2.1.6. Princípios gerais que a antibioterapia deve cumprir	23
2.2. Microbiologia	27
2.2.1. Microflora humana	27
2.2.2. Microbiologia oral	29
2.3. Antibióticos em Medicina Dentária	35
2.3.1. Betalactâmicos	35
2.3.2. Inibidores das beta-lactamases	40
2.3.3. Cefalosporinas	42
2.3.4. Tetraciclina	44
2.3.5. Macrólidos	46
2.3.6. Nitroimidazóis	48
2.3.7. Lincosamidas	49
2.3.8. Terapia com antimicrobianos combinados	50
2.3.9. Resistência aos antibióticos	53
2.4. Profilaxia da infecção com antibióticos	55
2.4.1. Endocardite Bacteriana	57
2.4.2. Superinfecções	58
2.5. Implantologia	59
2.5.1. Sucessos e falhas dos implantes	62
2.5.2. Peri-implantite	64
2.5.3. Antibioterapia em Implantologia	67
3. Conclusões	71
4. Bibliografia	73

Índice Figuras

Ilustração 1: Distribuição da microflora humana residente (Marsh & Martin, 2009).....	28
Ilustração 2: Classificação das bactérias patogénicas. Adaptado de (Barroso et al., 2014).....	29
Ilustração 3: Inter-relações que influenciam a ecologia microbiota da cavidade oral na saúde e na doença. Os microrganismos predominantes na boca podem sofrer alterações, devido a alterações no fluxo salivar, estilo de vida (Ex. tabaco, dieta) ou mudanças na integridade das defesas do hospedeiro. Essas alterações podem predispor determinados locais da cavidade oral à doença (Marsh & Martin, 2009).....	33
Ilustração 4: Radiotransparência em redor do implante (Quirynen, De Soete, & Van Steenberghe, 2002)	64

Índice Tabelas

Tabela 1: Sumário dos antibióticos inibidores da síntese da parede celular e respetivo espectro de ação (INFARMED, 2006)	14
Tabela 2: Sumário dos antibióticos inibidores da síntese da membrana plasmática e respetivo espectro de ação (INFARMED, 2006)	15
Tabela 3: Sumário dos antibióticos inibidores da síntese proteica nos ribossomas e respetivo espectro de ação (INFARMED, 2006).....	16
Tabela 4: Sumário dos antibióticos que atuam em alterações na síntese dos ácidos nucleicos e respetivo espectro de ação (INFARMED, 2006)	16
Tabela 5: Sumário dos antibióticos que atuam em alterações de metabolismos celulares e respetivo espectro de ação (INFARMED, 2006)	17
Tabela 6. Vias de metabolização dos antibióticos (Guimaraes et al., 2006)	22
Tabela 7: Microrganismos com maior prevalência na cavidade oral (Bascones Martines et al., 2005).....	30
Tabela 8: Proporções de algumas populações de bactérias em diferentes locais numa cavidade oral normal (Marsh & Martin, 2009).....	32
Tabela 9: Exemplos de fatores de risco gerais (Renouard & Rangert, 2012)....	61
Tabela 10: Escala de mobilidade clínica do implante (Misch, 2006).....	62
Tabela 11: Dosagem antibiótica usada em casos de periimplantite (Bratu et al., 2003).....	66
Tabela 12: Parâmetros clínicos base para decisão terapêutica (Alcoforado & Redinha, 2008)	66
Tabela 13: Agentes antibacterianos com efeitos pós-antibióticos $\geq 1,5h$ in vitro (Katzung et al., 2014).	68
Tabela 14. Avaliação dos fatores de risco pelo uso de antibióticos em implantologia (Bratu et al., 2003).....	69
Tabela 15: Dosagem de antibióticos para o uso preventivo na cirurgia de implantes (Bratu et al., 2003)	70
Tabela 16: Regimes posológicos de profilaxia antibiótica indicados pela AHA	70

Lista de Abreviaturas

ADA – *American Dental Association*

AHA – *American Heart Association*

CDA – *Canadian Dental Association*

CHX – Digluconato de cloro-hexidina

CIST – *Cumulative Interceptive Supportive Treatment*

CME – Concentração Mínima Eficaz

CMI – Concentração Mínima Inibitória

CMT – Concentração Máxima Tóxica

DGS – Direção Geral de Saúde

g - Grama

ISCSEM – Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz

mg - miligrama

% - Percentagem

1. Introdução

A prescrição e, por consequência, a toma de antibióticos deve ser realizada com ponderação e consciência. Este ato deve possuir um suporte científico robusto de forma a ter em conta os riscos associados, pois estes, por diversas vezes, ultrapassam os benefícios (DGS N. d., 2012).

A antibioterapia teve início no ano de 1928, quando o médico Alexander Fleming verificou a inibição de uma cultura bacteriana de *Staphylococcus* pela ação de um fungo, identificado posteriormente como sendo do género *Penicillium*. Desta forma, a substância produzida por este fungo foi designada penicilina (Rang, Dale, Ritter, Flower, & Henderson, 2012).

No ano de 1942 a penicilina passou a ser produzida em grande escala, iniciando uma nova era denominada a “era dos antibióticos” (Instituto Nacional de Saude Dr Ricardo Jorge, 2013).

Hoje em dia, para uma leitura rápida, concisa e de fácil acesso, os antibióticos são divididos de acordo com o seu mecanismo de ação sob as bactérias (Katzung, Masters, & Trevor, 2014).

O uso de antibióticos é um procedimento comum na prática clínica diária, sendo estes necessários numa série de infeções orais, uma vez que estas são geralmente de origem polimicrobiana e principalmente causadas por bactérias. (DGS N. , 2014).

A antibioterapia pode ser usada de três formas gerais: terapia empírica, terapia definitiva e terapia preventiva ou profilática (Goodman & Gilman's, 2011).

A profilaxia antibiótica pretende atingir determinadas concentrações na corrente sanguínea, desde a cirurgia até algumas horas após o término desta, impedindo a proliferação bacteriana (Gutierrez, et al., 2006). A profilaxia pode ser utilizada para a proteção de indivíduos sãos contra a aquisição ou invasão de microrganismos específicos aos quais estão expostos. É utilizada também para evitar uma série de infeções em pacientes submetidos a transplantes ou quimioterapia e em pacientes com próteses valvulares cardíacas ou outras lesões estruturais do coração, que predispõem a endocardite bacteriana, que sejam submetidos a tratamentos dentários, cirúrgicos ou que apresentem elevada incidência bacteriana (Goodman & Gilman's, 2011).

Os implantes dentários são materiais inertes, aloplásticos, colocados na mandíbula e/ou maxila, para recuperação da função, substituindo a raiz natural de um

ou mais dentes, quando da reabilitação oral. O constituinte mais comum é o titânio (Pye, Lockhart, Dawson, Murray, & Smith, 2009).

Cada vez mais o uso de antibióticos está presente no cotidiano de cada um, o que leva a um aumento de resistências a estes. Muitas vezes são prescritos de forma aleatória e sem obedecer a um critério rigoroso. A cirurgia de implantes tem como consequência direta uma exposição alargada a infecções. Assim, o uso criterioso de antibióticos na implantologia reveste-se de especial importância de forma a conduzir os antibióticos disponíveis corretamente às determinadas necessidades de cada paciente.

Este trabalho visa assim estabelecer um critério mais conciso na prescrição devida de antibióticos na cirurgia de implantes, com claros benefícios para a saúde dos pacientes (antibiótico certo para cada situação, e em caso de necessidade evitando a sua toma indevida e consequente aumento de resistências antibióticas), mas também segurança ao Médico prescritor.

2. Desenvolvimento

2.1. Antibioterapia

2.1.1. Antibióticos – o início

O termo “antibiótico” é de origem grega e significa “contra a vida”. Em terapêutica, considera-se contra a vida de microrganismos que são patogênicos para o Homem (Yagiela, Dowd, Johnson, Mariotti, & Neidle, 2011).

Alexander Fleming descobriu o primeiro antibiótico em 1928, após ter verificado a inibição de uma cultura bacteriana de *Staphylococcus* pela ação de um fungo, identificado posteriormente como sendo do género *Penicillium*. Assim, este fungo foi designado penicilina. Na altura da sua descoberta existiu alguma desvalorização do facto, mas no início da Segunda Guerra Mundial, em 1939, as pesquisas para avaliar a importância terapêutica da penicilina foram intensificadas e, assim, em 1942 passou a ser produzida em escala industrial, iniciando uma nova era denominada a “era dos antibióticos” (Rang *et al.*, 2012).

Os antibióticos podem ser definidos como fármacos etiotrópicos, ou seja, a sua função primordial é matar ou impedir a multiplicação de microrganismos patogênicos, sem efeitos tóxicos para o hospedeiro (Guimaraes, Moura, & Soares da Silva, 2006).

Existem também duas formas para distinguir os antibióticos:

- Quimioterápicos
 - Produzidos por síntese química como por exemplo as sulfonamidas;
- Semisintéticos
 - Produzidos a partir de um composto natural que é modificado quimicamente

Estas duas definições já não são muito utilizadas atualmente, visto que a maioria dos antibióticos são derivados sintéticos de compostos originalmente produzidos por microrganismos (Barroso, Meliço Silvestre, & Taveira, 2014).

Os antibióticos podem ser utilizados de três formas gerais: terapia empírica, terapia definitiva e terapia preventiva ou profilática. Se a primeira opção for a utilizada,

o antibiótico deve oferecer “cobertura” contra todos os microrganismos prováveis, visto que o microrganismo ou os microrganismos infetantes ainda não foram identificados. Frequentemente é utilizada a terapia de combinação ou a monoterapia com um agente de amplo espectro. Uma vez identificado o microrganismo causador de infecção, devemos proceder à terapia antimicrobiana definitiva, com um espectro estreito e baixa toxicidade. Se a indicação for profilaxia, esta pode ser pré ou pós-exposição, serve para evitar recorrências e prevenir disseminação na comunidade (Goodman & Gilman's, 2011).

Os antibióticos podem ser classificados como bactericidas ou bacteriostáticos. Os antibióticos considerados bactericidas provocam a morte das bactérias, enquanto que os bacteriostáticos inibem a multiplicação bacteriana (Guimaraes *et al.*, 2006).

2.1.2. Toxicidade seletiva

Como descrito acima, os antibióticos têm um dos dois objetivos, matar ou inibir a multiplicação de microrganismos patogênicos, não influenciando a atividade biológica do hospedeiro apresentando, por isso, a característica de toxicidade seletiva. (Guimaraes *et al.*, 2006).

A toxicidade seletiva pode ser obtida de duas formas distintas:

- O antibiótico impede uma reação vital para o organismo invasor, mas não para o hospedeiro:
 - Antibióticos que atuam na síntese da parede celular bacteriana;
- O antibiótico bloqueia ou altera uma reação que é vital para ambos, mas que, devido a diferenças nos processos biológicos realizados nas células procariotas e eucariotas, os efeitos são exercidos maioritariamente nas células microbianas, sendo que a concentração *in vivo* do antibiótico é um fator determinante na atividade/toxicidade seletiva (Yagiela *et al.*, 2011).

2.1.3. Classificação dos antibióticos

De forma a uniformizar e facilitar a prescrição dos diversos tipos de antibióticos, estes são divididos por vários tipos de classificação. A classificação mais comumente utilizada é a que descreve os antibióticos de acordo com o seu mecanismo de ação sob as bactérias. No entanto existem mais três classificações que também podem ser utilizadas, embora com menos aplicabilidade. Segundo Almeida, 2005 e Katzung *et al.*, 2014, descrevem-se os quatro tipos de classificação de antibióticos:

- Classificação antimicrobiana;
- Classificação terapêutica;
- Classificação farmacológica;
- Classificação do antibiótico consoante o seu mecanismo de ação sob as bactérias.

Dado que a última classificação apresentada, ou seja, a que cataloga os antibióticos consoante o seu mecanismo de ação é a geralmente aplicada pela comunidade científica, passa-se a detalhar com rigor os princípios que a suportam.

Antibióticos que inibem a síntese da parede celular

O mecanismo de inibição da síntese da parede celular tem como objetivo danificar a mesma, interferindo na sua síntese, ou seja, os antibióticos com esta capacidade vão atuar na fase de crescimento das bactérias (Guimaraes *et al.*, 2006) (Rang *et al.*, 2012).

Para que uma bactéria sobreviva, a sua parede celular deve estar intacta (é o que dá forma às bactérias) e a sua constituição varia entre as bactérias *Gram* positivas e negativas. A parede das *Gram* positivas é mais espessa e tem mais ligações peptídicas entre as cadeias lineares (Barroso *et al.*, 2014) (Goodman & Gilman's, 2011).

Os antibióticos que inibem a síntese da parede bacteriana são bactericidas (Guimaraes *et al.*, 2006).

Como as células eucariotas não possuem parede celular, os antibióticos inibidores da síntese da parede bacteriana são classificados com toxicidade seletiva máxima, ou seja, não existe qualquer tipo de influência na atividade biológica das células humanas. (Barroso *et al.*, 2014) (Faco, 2006).

Os antibióticos β -lactâmicos são o grupo de antibióticos mais prescritos nos dias de hoje, dada a sua eficácia terapêutica e baixa toxicidade. Caracterizam-se por possuírem um anel β -lactâmico, diferindo nas cadeias laterais. (Goodman & Gilman's, 2011).

Exemplos de antibióticos incluídos neste grupo encontram-se na tabela 1.

Tabela 1: Sumário dos antibióticos inibidores da síntese da parede celular e respetivo espectro de ação
(INFARMED, 2006)

Inibidores da síntese da parede celular			
Beta-lactâmicos	Penicilinas	Benzilpenicilina (Penicilina G) Fenoximetilpenicilina (Penicilina V)	Espiroquetas e cocos (exceto estafilococos) Gonococo
		Aminopenicilina (Amoxicilina e Ampicilina)	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escheria coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i>
		Isoxazolilpenicilina (Flucloxacilina)	Estafilococos produtores de penicilinas
		Ureidopenicilina (Piperacilina, Azlocilina e Mezlocilina)	Bactérias Gram negativas
		Carboxipenicilina (Penicilinas anti-pseudomonas)	Pseudomonas
	Cefalosporinas	1ª geração (Cefalotina, Cefazolina e Cefradina)	Bactérias Gram positivas
		2ª geração (Cefoxitina, Cefotetano e Cefmetazole)	Maior eficácia em bactérias Gram negativas e menos eficácia em Gram positivas
		3ª geração (Ceftazidima, Cefotaxima e Ceftriaxona)	Bactérias Gram positivas
		4ª Geração (Cefepima)	Igual à 3ª geração, mas maior estabilidade na presença de Beta-lactamases
	Carbapenemes	Imipenem e Meropenem	Bactérias Gram positivas e Gram negativas
	Monobactâmicos	Aztreonam	Bactérias Gram negativas aeróbias
	Bacitracina		Bactérias Gram positivas
	Glicopeptídeos	Vancomicina	Bactérias Gram positivas
Teicoplanina		Bactérias Gram negativas	

Antibióticos que inibem a síntese da membrana citoplasmática

Os antibióticos que atuam neste mecanismo atuam de duas formas:

- Dificultando o transporte de iões pela membrana celular inibindo o crescimento da célula;

- Alterar a permeabilidade da membrana através da desorganização da estrutura celular (Guimaraes *et al.*, 2006).

Este grupo de antibacterianos são todos bactericidas, mas não são como o grupo anterior que atuava em bactérias em multiplicação. Estes também atuam sob bactérias que se encontram em repouso. Além disto, este grupo de antibióticos apresenta baixo interesse prático, visto que a sua toxicidade seletiva é baixa (Guimaraes *et al.*, 2006) (Faco, 2006).

Tabela 2: Sumário dos antibióticos inibidores da síntese da membrana plasmática e respetivo espectro de ação (INFARMED, 2006)

Inibição da síntese da membrana citoplasmática		
Polimixinas	Polimixina C ou Colistina	Pseudomona aeruginosa, Enterobacter sp., E. coli, Klebsiella sp., Salmonella sp., Pasteurella sp., Bordetella sp. e Shigella sp.
	Polimixina E	

Antibióticos que inibem a síntese proteica nos ribossomas

As células eucariotas (hospedeiro) e procariotas (bactéria) sintetizam as proteínas através de um mecanismo similar, contudo existem diferenças a nível estrutural, que permitem que os antibióticos que vão inibir a síntese proteica possam atuar mais seletivamente sobre as bactérias. Exemplos de diferenças entre os dois tipos de células encontram-se na constituição dos ribossomas e das suas subunidades, assim como no complexo de iniciação e a forma como é feita a translocação. (Guimaraes *et al.*, 2006) (Faco, 2006).

Os antibióticos que utilizam este mecanismo atuam ao nível do ribossoma e nunca numa fase de ativação do aminoácido ou de ligação a um RNAt (Barroso *et al.*, 2014).

Os ribossomas bacterianos são constituídos por duas subunidades, 30s e 50s, onde ocorre a ligação dos fármacos, de forma a inibir ou modificar a síntese proteica (Goodman & Gilman's, 2011) (Katzung *et al.*, 2014). Os exemplos de antibióticos que atuam sob este mecanismo de ação estão referidos de seguida na tabela 3.

Tabela 3: Sumário dos antibióticos inibidores da síntese proteica nos ribossomas e respetivo espectro de ação (INFARMED, 2006)

Inibição da síntese proteica nos ribossomas		
30s	Aminoglicosídeos (Estreptomicina, Gentamicina, Canamicina e Amicacina)	Bactérias Gram negativas aeróbias (Klebsiella sp., Serratia sp., Enterobacter sp., Pseudomonas sp.) e Staphylococcus aureus
	Tetraciclina (Doxiciclina)	Vibrio cholerae, Mycobacterium leprae, Brucella sp., Rickettsiaceae, Chlamydia sp. E Mycoplasma sp.
50s	Anfenicóis (Cloranfenicol)	Salmonella typhi
	Macrólitos (Eritromicina e Clarithromicina)	Chlamydia sp., Mycoplasma sp., Legionella pneumophila, Haemophilus influenzae, Haemophilus ducreyi, Campylobacter sp. E Moraxella catarrhalis
	Lincosamida (Clindamicina)	Bactérias Gram positivas e bactérias anaeróbias
ARNt	Oxazolidonas (Linezolid)	Estafilococos (incluindo os resistentes à meticilina) e enterococos (incluindo os resistentes à vancomicina)

Todos estes antibióticos serão abordados mais à frente, no capítulo dos antibióticos utilizados em Medicina Dentária.

Antibióticos que alteram a síntese dos ácidos nucleicos

Os antibióticos que estão incluídos neste grupo podem atuar sobre diversas fases da síntese de ácidos nucleicos, interferindo indiretamente na síntese proteica, na divisão e multiplicação celulares. As consequências são as alterações estruturais que provocam na célula microbiana (Faco, 2006) (Guimaraes *et al.*, 2006).

Na tabela 4 estão descritos os antibióticos que pertencem a este grupo.

Tabela 4: Sumário dos antibióticos que atuam em alterações na síntese dos ácidos nucleicos e respetivo espectro de ação (INFARMED, 2006)

Alterações na síntese dos ácidos nucleicos	
Fluoroquinolonas (Ciprofloxacina, Norfloxacina e Ofloxacina)	Escherichia coli, Salmonella sp., Shigella sp., Enterobacter sp., Campylobacter sp. E Neisseria sp.
Rifampicina	Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Neisseria meningitidis e Brucella sp.

Antibióticos que alteram os metabolismos celulares

As sulfonamidas surgiram por volta do ano de 1930, e com o decorrer do tempo surgiu o desenvolvimento de estirpes resistentes (Rang et al., 2012).

O metabolismo celular representado é a síntese do ácido fólico, inibido pelas sulfonamidas ou da sua combinação com o trimetoprim, como mostra a tabela 5. As células procariotas não podem utilizar folatos pré-formados, ou seja, têm de os sintetizar (Guimaraes et al., 2006).

A sulfonamida é um análogo do ácido para-aminobenzóico (PABA), que é um precursor essencial na síntese de ácido fólico, necessário para a síntese de DNA e RNA das bactérias (Rang et al., 2012).

Tabela 5: Sumário dos antibióticos que atuam em alterações de metabolismos celulares e respetivo espectro de ação (INFARMED, 2006)

Alteração de metabolismos celulares	
Sulfonamidas (Sulfadiazina)	Cocos Gram positivos e cocos Gram negativos
Sulfametoxazol + Trimetopim	Pneumocystis jirovecii e estreptococos Beta hemolítico do grupo A

2.1.4. Farmacocinética

A farmacocinética é o estudo do destino dos fármacos no organismo após a sua administração. Abrange quatro processos: absorção, distribuição, metabolização e excreção, que atuam de forma simultânea e não sequencial (Guimaraes et al., 2014) (Oliveira, 2012).

Os processos farmacocinéticos são determinantes para a prescrição de medicamentos e deve ter-se em conta fatores como: vias de administração, formulação galénica, características físico-químicas do fármaco, variabilidade interindividual (ex.: idade biológica) (Rang et al., 2012).

Absorção

O processo de absorção consiste na libertação do fármaco onde é administrado até que atinja a circulação sanguínea. O aspeto que deve ter maior realce na absorção é a biodisponibilidade, ou seja, a quantidade de fármaco administrada que atinge realmente a corrente sanguínea (Almeida, 2005) (Guimaraes et al., 2014).

Em Medicina Dentária, a via de administração mais utilizada é a oral, e por isso, a absorção é um processo de grande relevo que deve ter sempre em conta os fatores que condicionam a biodisponibilidade, tais como:

- Área de absorção (maior a superfície, maior a velocidade de absorção. Devido à presença das vilosidades intestinais, o intestino delgado é o órgão que apresenta as características ideais);
- Tempo de contacto (alterações do trânsito intestinal podem alterar o processo de absorção);
- Dose administrada e características físico-químicas do antibiótico;
- Ação detergente dos sais biliares;
- Tempo de esvaziamento gástrico;
- Presença de alimentos, que pode diminuir a absorção do fármaco (Rang et al., 2012).

De acordo com as vias de administração de fármacos, estas podem tomar dois caminhos distintos:

- Vias entéricas
 - Oral;
 - Sublingual;
 - Retal;
- Vias parentéricas
 - Intravenosa;
 - Intramuscular;
 - Subcutânea;
 - Dérmica;
 - Inalatória (Guimaraes *et al.*, 2006)

Distribuição

A distribuição é a fase que consiste na repartição do fármaco pelo organismo, cujo início começa logo no momento em que o fármaco entra na corrente sanguínea. Na distribuição, o fármaco pode ser transportado de duas formas: ligado a proteínas (como a albumina) e na sua forma livre. Estas duas formas devem estar em equilíbrio pois,

caso contrário, se a forma livre prevalecer há um aumento de risco de toxicidade (Almeida, 2005) (Guimaraes *et al.*, 2006).

Na distribuição existem vários fatores que a podem influenciar, tais como:

- Características físico-químicas do antibiótico, ou seja, a sua capacidade para atravessar membranas biológicas;
- Permeabilidade das barreiras biológicas;
- Intensidade da irrigação celular, onde em casos como o tecido adiposo pode ter de ser necessário um aumento da dose para se atingir a CMI
- Fatores fisiológicos como a idade, o género (em geral, menor quantidade de água que no homem e maior quantidade de tecido adiposo), o peso corporal (Almeida, 2005) (Guimaraes *et al.*, 2006).

No início da distribuição, o antibiótico vai estar mais concentrado em tecidos altamente irrigados, como por exemplo os rins. Este processo vai sendo continuado para tecidos menos irrigados como os músculos e terminando no tecido adiposo (Guimaraes *et al.*, 2006).

O conceito de janela terapêutica é composto pelas concentrações mínima eficaz (CME) e máxima tóxica (CMT), ou sejam abaixo da CME não há qualquer efeito do fármaco e acima da CMT o fármaco torna-se prejudicial para o organismo. A isto designamos de janela terapêutica (Almeida, 2005) (Guimaraes *et al.*, 2006).

O tempo necessário para que a concentração plasmática se reduza para metade é designado de tempo de semi-vida (Guimaraes *et al.*, 2006).

Metabolização

Metabolização, metabolismo ou biotransformação, é o conjunto de processos de transformação do fármaco em metabolitos, de forma a facilitar a sua eliminação no organismo. Neste processo dão-se as modificações das características físico-químicas e farmacológicas do fármaco (Almeida, 2005) (Guimaraes *et al.*, 2006).

Os metabolitos hidrofílicos, os mais ionizados (possuem sais hidrossolúveis), são mais facilmente excretados pelo organismo. A eliminação biliar, porém, obedece a outras condicionantes, quais sejam por exemplo uma prévia conjugação (sulfato ou glucoroconjugação) (Almeida, 2005) (Guimaraes *et al.*, 2006).

A metabolização pode ser influenciada por vários fatores, tais como:

- Fisiológicos
 - Raça
 - Idade (mecanismos de excreção renal e biotransformação hepática estão pouco desenvolvidos no recém-nascido, e os idosos podem apresentar uma depuração menos adequada dos fármacos eliminados por excreção renal, devido à depuração reduzida de creatinina)
 - Estado nutricional;
- Polimorfismo genético em enzimas metabólicas;
- Fatores patológicos que envolvem o fígado, como a cirrose ou a hepatite crónica, assim como patologias que diminuem o fluxo sanguíneo;
- Indução enzimática (provocada por fármaco) pode aumentar a atividade de enzimas hepáticas e acelerar a metabolização dos antibióticos (Almeida, 2005) (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes et al., 2014).

Pró-fármacos são precursores inativos metabolizados em metabólitos ativos. Alguns dos exemplos usados clinicamente não têm qualquer benefício óbvio. Um exemplo de pró-fármaco é a levodopa, que é absorvida no trato gastrointestinal e atravessa a barreira hematoencefálica através de um mecanismo de transporte de aminoácidos antes de ser convertida em dopamina ativa nas terminações nervosas dos gânglios da base (Rang et al., 2012).

Excreção

A excreção caracteriza-se pela eliminação do fármaco na sua forma intacta ou na forma de produtos resultantes da metabolização (Guimaraes *et al.*, 2006).

A vias mais importantes e mais usada na excreção dos fármacos é a renal. Existem também outras vias de eliminação de fármacos, tais como: biliar, pulmonar, glandular, intestinal, do pavimento da boca ou do sulco gengival (Guimaraes *et al.*, 2006).

Na via renal, a excreção é feita principalmente por filtração glomerular (secreção tubular menos comum), que é um processo passivo, dependente do gradiente de concentração, só passa fármaco na sua forma livre e depende do fluxo sanguíneo renal, ou seja, o antibiótico que passa do sangue para o lúmen do nefrónio pode ser reabsorvido parcialmente, entrando de novo na circulação sanguínea (Rang et al., 2012).

Também aqui existem vários fatores que afetam a eliminação renal:

- Fisiológicos
 - Idade (Só a partir do primeiro ano de vida é que a função renal está plenamente desenvolvida, e partir da terceira década a função renal começa a envelhecer);
 - Gravidez;
- Patológicos
 - Patologias que afetam o fluxo sanguíneo renal;
 - Patologias que afetam a função renal;
- Farmacológicos
 - Administração simultânea de fármacos que compitam para os mesmos sistemas de transporte ativo;
 - Agentes que alterem o pH urinário

Assim, quando existem patologias ou outros fatores acima descritos deve ser ajustada a dose (Almeida, 2005) (Guimaraes *et al.*, 2006).

A via de excreção que aumenta o tempo de permanência do fármaco no organismo é aquela que se dá pelo ciclo entero-hepático, ou seja, via biliar. Este utiliza como mecanismo principal o transporte ativo. Neste tipo de excreção, os fármacos podem ser parcialmente ou totalmente reabsorvidos pelo intestino delgado (Almeida, 2005) (Guimaraes *et al.*, 2006).

Dependendo da eliminação do antibiótico prescrito, a insuficiência renal ou hepática pode obrigar a um ajuste na dose (tabela 6).

Em pacientes que sofram de insuficiência renal, o ajuste é importante para os antibióticos cujo rácio tóxico-terapêutico seja estreito (aminoglicosídeos) e para doentes que estejam a tomar outra terapêutica nefrotóxica ou que possuam alguma doença renal pré-existente. Nestes casos, a opção será a troca por um antibiótico com metabolização hepática na sua dose normal ou diminuir a dose, de acordo com a função renal, mas mantendo-se os intervalos entre tomas iguais. Em casos de doentes portadores de insuficiência hepática, a dose dos antibióticos metabolizados por esta via deve ser reduzida em 50%, quando há a presença de doença hepática severa. A alternativa é a prescrição de antibióticos com eliminação/ inativação renal na sua dose total (Guimaraes *et al.*, 2006).

Tabela 6. Vias de metabolização dos antibióticos (Guimaraes *et al.*, 2006)

Hepatobiliar	Renal
Cloranfenicol	Maioria dos beta-lactâmicos
Doxiciclina	Aminoglicosídeos
Minociclina	Sulfonamidas
Telitromicina	Rifampicina
Moxifloxacina	Cotrimoxazole
Macrólidos	Vancomicina
Clindamicina	Fosfomicina
Metronidazol	
Tigeciclina	
Nafcilina	
Linezolid	
Pirazinamida	

A eliminação do fármaco através das glândulas salivares, sulco gengival e pavimento da boca pode provocar desequilíbrios no ecossistema bacteriano oral, levando ao aparecimento de infeções oportunistas como é o caso da candidíase oral (Almeida, 2005).

Apesar do tempo necessário para o antibiótico ser totalmente expulso do organismo ser indeterminado, na prática clínica, esta eliminação considera-se terminada após quatro períodos de semi-vida (Almeida, 2005) (Guimaraes *et al.*, 2006).

2.1.5. Posologia

Um dos aspetos com maior importância na prescrição é a sua posologia. Esta deve ser influenciada pela farmacocinética. No entanto, existem também outros fatores que a influenciam (dose e frequência):

- Concentração mínima inibitória, ou seja, a concentração mínima que seja capaz de impedir o crescimento das bactérias;
- Vida média indica que tanto a dose como a via de administração devem ser adequadas, de modo a manter a concentração de antibiótico no local de infeção o tempo suficiente até à toma seguinte;
- Efeito pós-antibiótico, que é a capacidade de manter a supressão do crescimento bacteriano após retirada a bactéria do contacto com o antimicrobiano. Este efeito é observado perfeitamente *in vitro*.

- Tipo de efeito:
 - Dose ou concentração-dependente
 - Quanto mais elevada a sua concentração acima da concentração mínima inibitória, maior vai ser a sua eficácia, como são os exemplos dos aminoglicosídeos e das quinolonas
 - Tempo-dependente
 - Quanto mais tempo o nível do fármaco se mantiver no foco da infecção, maior a concentração mínima inibitória, maior e mais rápida é a erradicação microbiana. São exemplos os beta-lactâmicos e os macrólidos (Guimaraes *et al.*, 2006).

2.1.6. Princípios gerais que a antibioterapia deve cumprir

Segundo Guimarães *et al.*, (2006), receitar é o ato médico que pode ter maiores consequências para o doente (a par do diagnóstico com a respetiva interligação lógica). Assim, é natural que este ato não deva ser feito de forma leviana, mas sim cuidadosamente ponderado e realizado em boas condições para a obtenção da cura ou melhoria sintomática, com o mínimo de impactos negativos para o doente (Chisholm Burns *et al.*, 2010).

Apesar disto, Guimarães *et al.*, (2006), refere também que muitas vezes a prescrição é feita apenas com base na intuição e de forma rotineira, sem se obter a necessária compreensão e colaboração por parte do doente.

No seguimento destas importantes considerações, e para que o sucesso na prescrição da terapia medicamentosa seja o maior possível, o médico prescriptor tem que ter plena noção que é um ato que exige responsabilidade e conhecimento da sua parte, respeitando sempre um conjunto de princípios e nunca de forma imponderada.

A prescrição de uma antibioterapia empírica ideal exige o conhecimento de microrganismos infetantes mais prováveis, com as suas respetivas sensibilidades aos antimicrobianos. Existem várias técnicas úteis na seleção de um esquema antibiótico, mas um quadro clínico pode sugerir o microrganismo específico. Assim, torna-se fundamental saber quais os microrganismos que têm maior tendência a causar infeções específicas em determinados locais no hospedeiro (Goodman & Gilman's, 2011).

Os antibióticos são utilizados de uma forma abusiva, em excesso e de forma inapropriada. Alguns dos princípios para o seu uso são:

- Elaborar um diagnóstico de infecção bacteriana;
- Sempre que possível e, maioritariamente em infecções mais graves, fazer uma cultura microbiológica e coloração *Gram* para ser observada em microscópio (porque as bactérias são de difícil observação no microscópio em campo claro, devido ao seu protoplasma ser muito refringente);
- Considerar que nem todas as patologias necessitam de antibioterapia;
- Escolher o antibiótico mais apropriado a administrar, considerando sempre:
 - O organismo (sensibilidade do antibiótico);
 - Fatores fisiológicos do paciente, como a idade, alergias, função hepática e/ou renal, gravidez;
 - O grau de infecção (influencia a escolha e a posologia);
 - O local de infecção.
- Equacionar a hipótese de combinação antibiótica (Barroso *et al.*, 2014) (Winstanley & Walley, 2002)

A localização da infecção pode, na maioria das vezes, determinar a escolha do fármaco e a via de administração. A concentração mínima do fármaco atingida no local infetado deve ser aproximadamente igual à CMI. Mesmo quando as concentrações inibitórias não são alcançadas, a antibioterapia deve ter o objetivo de produzir concentrações antibacterianas do fármaco no local de infecção durante o intervalo entre dosagens, objetivo que só pode ser alcançado se os princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos forem compreendidos e alcançados (Caviglia, Techera, & Garcia, 2014) (Goodman & Gilman's, 2011).

Antes de qualquer ato médico ou cirúrgico, o médico terá de fazer uma história clínica cuidadosa, que refira a evolução do doente, tanto a nível oral como sistémico, sendo que o último pode ser um fator decisivo (Bratu, Karancsi, Bratu, & Steigmann, 2003). Nesta devem constar os seguintes pontos:

- Anamnese
 - Identificação do doente com os principais dados, como nome, data de nascimento, motivo da consulta tal e qual como o doente a descreve;
 - História da doença atual;

- História pregressa:
 - Antecedentes pessoais;
 - Hábitos;
 - Alergias;
 - Medicação habitual;
 - Doenças associadas;
 - História familiar relevante.

- Exame objetivo.

Passando ao exame intra-oral, o médico dentista deve fazer uma boa recolha da ficha dentária internacional, sem erros, realizando todos os testes necessários e ainda exames complementares de diagnóstico. Após tudo isto, o médico dentista poderá perceber qual a melhor terapia a aplicar ao paciente (Bascones Martines, Urizar Aguirre, & Bermejo Fenoll, 2005) (Poveda Roda, Bagan, Sanchis Bielsa, & Carbonell Pastor, 2007) (Dar-Odeh, Abu-Hammad, Al-Omiri, Khraisat, & Shehabi, 2010) (Guimaraes *et al.*, 2006).

Para a prescrição do antibiótico, deverá procurar-se aquele que apresente as melhores características e nunca ser influenciado por fatores externos. O antibiótico para que seja considerado bom para administração deverá possuir as seguintes características:

- Manifesta atividade/ toxicidade seletiva;
- Alcançar rapidamente o alvo
- Ser bactericida
- Ter um espetro estreito, de forma a não afetar a flora saprófita
- Possuir um índice de segurança satisfatório, não provocando fenómenos de sensibilidade alérgica
- Não incitar o aparecimento de resistências
 - Um antibiótico para ser considerado eficaz, ele deverá atingir o alvo, ligando-se a ele e interferindo na sua função. Assim, a resistência bacteriana a um antimicrobiano pode ser dividida em três categorias gerais:
 - O fármaco não atinge o seu alvo;
 - O fármaco não é ativo;
 - O alvo é alterado;

- Permitir a obtenção de níveis plasmáticos bactericidas no local de infecção e que estes possam ser mantidos por tempo necessário
- Eficaz em várias vias de administração (oral, intravenosa, intramuscular)
- Boa absorção, e caso seja administrado por via oral, ter uma boa absorção intestinal, boa distribuição no local de infecção e ser um antibiótico pró-hospedeiro, ou seja, que não contraria as defesas imunológicas, não deve induzir resistências e deve ter uma boa relação custo/eficácia (Caviglia *et al.*, 2014) (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006) (Katzung *et al.*, 2014).

De forma a auxiliar os médicos dentistas na obtenção de maior eficácia nas terapêuticas aplicadas aos seus pacientes, várias associações científicas da área da saúde realizam protocolos sobre como estes devem atuar em certas situações clínicas. No entanto, estes protocolos devem servir apenas como linhas orientadoras, visto que estas *guidelines* não são usualmente completamente consensuais (carecem de evidência científica clara, o que normalmente não se verifica). Desta forma, o prescritor deve sempre usá-las como guia e adaptar a cada paciente e nunca como regra (Lockhart, Loven, Brennan, & Fox, 2007).

Assim, na análise dessas *guidelines*, devem ser consideradas as seguintes normas de orientação:

- Optar por monoterapia, em vez de terapia combinada;
- Preferir um antibiótico com um espectro o mais estreito possível;
- Em antibióticos dose-dependentes, o período de administração deve ser curto, contrariamente aos de concentração-dependente, onde as doses devem ser altas com intervalos prolongados;
- Adaptar a prescrição ao doente e não à doença (DGS N. , 2014) (Guimaraes *et al.*, 2006) (Lockhart *et al.*, 2007)

2.2. Microbiologia

2.2.1. Microflora humana

O uso de antibióticos é um procedimento comum na prática clínica do médico dentista, sendo estes necessários numa série de infeções orais, uma vez que estas são geralmente de origem polimicrobiana e principalmente causadas por bactérias. (DGS N. , 2014).

Este capítulo surge no seguimento do tema de antibioterapia para, assim, percebermos as características das comunidades microbianas que existem no ser humano, incidindo mais na cavidade oral e apenas em bactérias.

Estima-se que o corpo humano é constituído por 10^{14} células, sendo que apenas 10% destas são eucariotas. As restantes são organismos procariotas que compõem a microflora natural do corpo humano. Esta microflora não tem somente a função de compor o organismo, realizando também funções biológicas que o ser humano não poderia fazer sozinho, contribuindo direta e indiretamente para o desenvolvimento normal da fisiologia, da nutrição, protegendo-o de invasões por microrganismos (Marsh & Martin, 2009).

Como é amplamente reconhecido, as microfloras residentes diferem consoante as superfícies corporais. Tal deve-se ao facto de em cada superfície as respetivas propriedades físicas e biológicas serem distintas, como, ao mesmo tempo que na parede celular bacteriana existem adesinas específicas para um certo recetor de um local específico no hospedeiro. No entanto, a perda ou perturbação desta microflora natural, pode levar à colonização por outros microrganismos exógenos, que podem apresentar potencial patogénico predispondo, assim, o organismo a doenças. Portanto, a capacidade do hospedeiro para reconhecer e responder aos invasores patogénicos enquanto simultaneamente tolera a microflora residente, é um dos feitos mais notáveis do organismo, sendo que esses mecanismos não são ainda completamente compreendidos (Avila, Ojcius, & Yilmaz, 2009) (Barroso *et al.*, 2014) (Marsh & Martin, 2009).

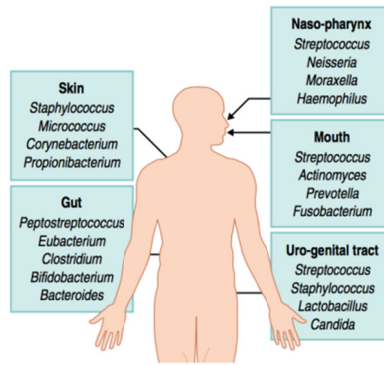


Ilustração 1: Distribuição da microflora humana residente (Marsh & Martin, 2009).

Existem vários pontos de vista sobre as alterações na microflora que levam à doença. Existem teorias que descrevem que as bactérias causadoras de doença estão sempre presentes num estado patogénico, mas que as bactérias comensais, mais abundantes, impossibilitam que os microrganismos perigosos se estabeleçam no local, enquanto outras teorias relatam que certas alterações a nível ambiental ou temporal, estimulam a atividade das bactérias, resultando em infeção ou doença (Avila et al., 2009).

Para mais fácil identificação, Alexander, em 1971, propôs a seguinte divisão:

- Os microrganismos caracteristicamente encontrados num determinado sítio, que contribuem para o metabolismo de uma comunidade microbiana e não têm relação com a doença, devem ser denominados de microrganismos autóctones;
- Os microrganismos que colonizam um local e que geralmente não o conseguem com sucesso, apenas se o ecossistema se encontrar severamente perturbado, são denominados de alóctonos (Marsh & Martin, 2009).

Em alternativa, a designação usada nos dias de hoje é mais simples e são usados os termos:

- Microflora residente, onde se inclui qualquer microrganismo que é regularmente isolado a partir de um local;
- Agentes patogénicos, que são microrganismos com potencial causador de doença (Marsh & Martin, 2009).

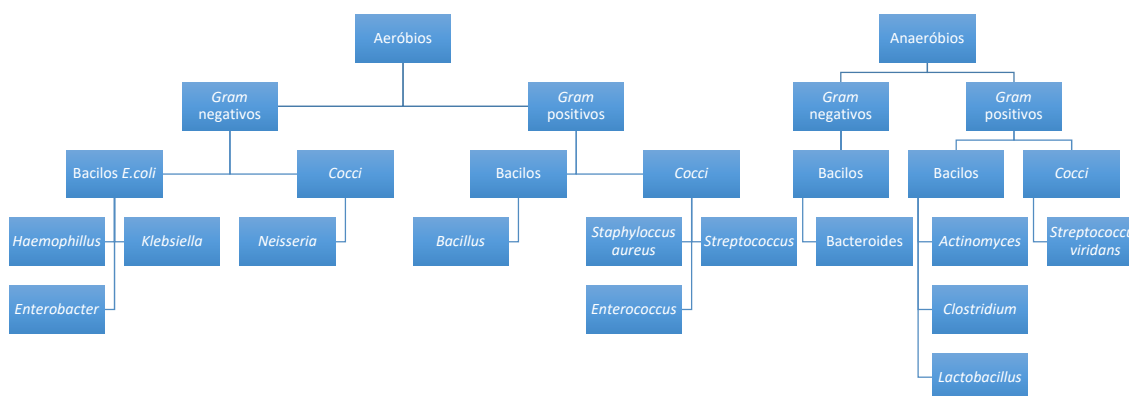


Ilustração 2: Classificação das bactérias patogênicas. Adaptado de (Barroso et al., 2014)

2.2.2. Microbiologia oral

A importância das doenças da cavidade oral é geralmente considerada apenas no contexto da boca, mas cada vez mais se verifica que também apresentam um impacto muito relevante na saúde geral do indivíduo. Quando se pensa em entrada de microrganismos para o corpo humano, a cavidade oral surge como a via primária, sendo a interface entre o ambiente interno e externo. A mesma está suscetível à entrada de vários microrganismos existentes, quer pelo ar ou pela ingestão de alimentos, sejam eles patogênicos ou não (Marsh & Martin, 2009).

A patogenicidade de um microrganismo indica a sua capacidade para causar doença. A flora endógena normalmente protege contra os agentes que possam ser patogênicos para o organismo. Assim, o termo infecção é utilizado quando nos referimos à presença e multiplicação de um microrganismo patogênico que irá reproduzir malefícios no hospedeiro (Liljemark & Bloomquist, 1996).

A boca tem uma microflora residente, com uma composição e características existentes, que na maioria das vezes interagem num relacionamento harmonioso com o hospedeiro. Esta microflora é diversificada e é considerada um benefício para o hospedeiro, contribuindo para o desenvolvimento normal da fisiologia e defesa do mesmo por microrganismos exógenos. Ela é composta por uma variedade de vírus, micoplasmas, bactérias, leveduras e, por vezes, protozoários (Avila et al., 2009).

Para que exista um relacionamento harmonioso entre bactérias e hospedeiro é necessário que exista uma combinação/relação de aderência e de características de crescimento que afetam a colonização (Liljemark & Bloomquist, 1996).

Apesar de ainda não terem sido identificadas todas as espécies que colonizam a cavidade oral, estudos recentes existem mais de um milhar, sendo que apenas cerca de 100 podem ser isoladas com técnicas convencionais (Almeida, 2005) (Avila et al., 2009) (Bascones Martines et al., 2005) (DGS N. , 2014).

Usualmente considera-se que o biofilme desempenha um papel tanto na saúde oral como no aparecimento de doenças. Avanços científicos recentes demonstram que técnicas de biologia molecular, como a sequenciação de DNA, conseguem analisar de uma forma mais precisa e eficaz quais os microrganismos presentes na cavidade oral. Assim, consegue-se uma associação entre aqueles causadores de doença ou que promovem a saúde oral (Takahashi, 2015).

Assim, quando a colonização é predominantemente feita por microrganismos não patogênicos podemos afirmar que temos saúde oral (Liljemark & Bloomquist, 1996).

Existem várias formas da microflora normal possa beneficiar o hospedeiro, tais como:

- Fornecendo proteção contra espécies semelhantes, mas mais patogênicas;
- A microflora oral normal criar uma barreira para impedir a colonização por bactérias mais virulentas através da inibição espacial de potenciais locais de adesão, por competição de nutrientes limitados (Liljemark & Bloomquist, 1996).

Bascones (2005), apresenta num quadro resumo os microrganismos com maior prevalência na cavidade oral (Tabela 7).

Tabela 7: Microrganismos com maior prevalência na cavidade oral (Bascones Martines et al., 2005)

Actinomyces	Capnocytophaga	Corynebacterium	Eubacteria
Eikenella	Fusobacterium	Gamella	Granulicatella
Haemophilis	Lactobacterium	Leptotrichia	Neisseria
Perphyromonas	Petostreptococcus	Prevotella	Propionibacterium
Rothia	Staphylococcus	Streptococcus	Treponema
Veillonella			

A composição de espécies no biofilme presente em cada local da cavidade oral varia conforme as condições ambientais. A temperatura, idade, dieta, hormonas, o pH, o potencial de oxidação-redução, condições atmosféricas, higiene oral, salinidade e o fluxo salivar são apresentadas como as variantes mais comuns. Associados a estes fatores, tem-se ainda o processo de sinalização microbiana, mediado pela excreção de moléculas originadas pelas próprias bactérias modulando, assim, as colónias em crescimento e a formação do biofilme. Para denominar este processo, normalmente utiliza-se o termo “*quorum sensing*” (Avila et al., 2009).

A variedade de microrganismos e biofilmes é diferente dependendo do local da cavidade oral, e não como normalmente percecionado de forma homogénea. As diferentes espécies encontram, assim, um ambiente ideal em diferentes locais. De seguida, é descrita a distribuição da microflora oral residente (Avila et al., 2009) (Facklam, 2002) (Marsh & Martin, 2009) (Theilade, Fejerskov, & Karring, 1982):

Mucosa jugal, lábios e palato

- Descamação
- A saliva é a maior influência
- Microflora com baixa diversidade
- Anaeróbios facultativos
- Predominantemente *Streptococcus spp.*
- Anaeróbios obrigatórios não estão presentes em número elevado, apesar de terem sido encontradas espiroquetas
- Alguns patógenos periodontais persistem, invadindo células bucais

Dentes

- Superfícies lisas
- Ponto de contato: possível impactação alimentar
- Microflora diversificada; variação local
- Muitos anaeróbios obrigatórios
- Influenciado pela saliva e fluido cervico-crevicular
- *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Treponema*, organismos que não podem ser “cultivados”

Língua

- Superfície que apresenta imensas papilas
- Alguns sítios são anaeróbios
- Descamação
- Microflora diversa
- Anaeróbios facultativos e obrigatórios
- *Streptococcus* (aproximadamente 40% de toda a microflora), *Actinomyces*, *Rothia*, *Neisseria* e alguns anaeróbios *Gram* negativos

Tabela 8: Proporções de algumas populações de bactérias em diferentes locais numa cavidade oral normal (*Marsh & Martin, 2009*)

Bactéria	Saliva	Mucosa Oral	Dorso da língua	Placa supra-gengival
<i>Streptococcus sanguinis</i>	1	6	1	7
<i>S. salivarius</i>	3	3	6	2
<i>S. oralis/ S. mitis</i>	21	29	33	23
<i>S. mutans</i>	4	3	3	5
<i>Actinomyces naeslundii</i>	2	1	5	5
<i>A. odontolyticus</i>	2	1	7	13
<i>Haemophilus spp</i>	4	7	15	7
<i>Capnocytophaga spp</i>	<1	<1	1	<1
<i>Fusobacterium spp</i>	1	<1	<1	<1
Black-pigmented anaerobes	<1	<1	1	+*
*detetado ocasionalmente				

Apesar da variedade de microrganismos presentes na saliva, sabe-se que estes resultam do deslocamento dos vários locais da cavidade oral, sendo o biofilme salivar semelhante ao da língua, como resultado de forças de remoção mecânicas (saliva e fluido crevicular, higiene oral, mascar). O perfil microbiológico da saliva, em particular o nível de *S. Mutans* e/ou *Lactobacilos*, é usado como um indicador da suscetibilidade do aparecimento de cáries no indivíduo. Pessoas com elevado número destas bactérias potencialmente cariogénicas são consideradas de alto risco e devem ser sinalizadas para uma intensa higiene oral, terapia anti-microbiana e aconselhamento dietético (Liljemark & Bloomquist, 1996)

A distribuição de microrganismos na cavidade oral está relacionada com o potencial de oxidação redução e a disponibilidade de nutrientes em locais individuais,

assim como a força de aderência entre um organismo e uma superfície (Avila et al., 2009).

Cada corpo humano contém um microbiota personalizado que é essencial para manter a saúde, no entanto o mesmo é também capaz de provocar doença. O microbiota oral é particularmente importante para a saúde, pois pode causar doenças orais e/ou sistêmicas. Os biofilmes de toda a cavidade oral formam um ecossistema que mantém a saúde em equilíbrio, apesar de quando existem determinadas mudanças ecológicas os agentes patogênicos manifestam-se e provocam doença (Avila et al., 2009) (Marsh & Martin, 2009).

A relação comensal pode falhar e ocorrer uma perturbação da microflora oral, resultando em doenças, situação que até é mais comum na cavidade oral que no resto do corpo. Os fatores que normalmente provocam estas alterações descrevem-se de seguida:

- Diferenças nas propriedades biológicas e químicas da cavidade oral provocadas por diferentes fontes:
 - Exógenas (antibióticos e a ingestão frequente de hidratos de carbono);
 - Endógenas (alterações no sistema de defesa do hospedeiro).
- Presença de microrganismos em locais que normalmente não têm acesso (por exemplo pela extração de um dente se dê a entrada de bactérias orais na corrente sanguínea (Avila et al., 2009) (Marsh & Martin, 2009) (Matesanz, et al., 2005).

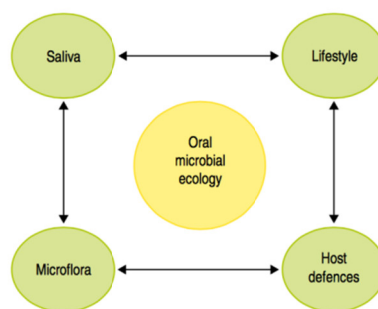


Ilustração 3: Inter-relações que influenciam a ecologia microbiota da cavidade oral na saúde e na doença. Os microrganismos predominantes na boca podem sofrer alterações, devido a alterações no fluxo salivar, estilo de vida (Ex. tabaco, dieta) ou mudanças na integridade das defesas do hospedeiro. Essas alterações podem predispor determinados locais da cavidade oral à doença (Marsh & Martin, 2009)

Um dos reptos que a comunidade científica tem em mãos, prende-se com a determinação de qual a etiologia microbiana, da cárie e da doença periodontal. Vários estudos demonstraram que estas doenças são causadas por desvios na microflora residente, quando alguns componentes menores desta, tornam-se predominantes, devido a mudanças nas condições do ambiente local. A complexa interação entre fatores ambientais, a microflora residente e o hospedeiro são importantes para o início do desenvolvimento destas doenças (Marsh & Martin, 2009).

Apesar de ser difícil identificar todas as bactérias presentes em cada local e, conseqüentemente, em cada patologia, no capítulo da classificação das infeções da cavidade oral existe um esquema representativo de fácil consulta.

Para facilitar a decisão do tratamento a seguir, deve ser feito um diagnóstico microbiológico que permite (Bascones Martines et al., 2005):

- Encontrar uma etiologia específica;
- Conhecer a etiologia do processo;
- Identificar qual a sensibilidade das bactérias.

2.3. Antibióticos em Medicina Dentária

De forma a reduzir a duração da doença e a dispersão da infeção, os antibióticos são vulgarmente usados como armas poderosas no combate a infeções orais (Almeida, 2005).

2.3.1. Betalactâmicos

Estes antibióticos caracterizam-se pela presença de um anel betalactâmico nas suas estruturas químicas e por serem bactericidas, atuando através da inibição da síntese da parede bacteriana. Todos os grupos de antibióticos desta classe necessitam de manter o seu anel íntegro, caso contrário tornam-se inativos. Este anel pode ser aberto por ação de beta-lactamases ou ácidos (Guimaraes *et al.*, 2006).

A atividade dos beta-lactâmicos depende primariamente do tempo, contrastando com os aminoglicosídeos, que depende da concentração (Goodman & Gilman's, 2011).

Na classe dos betalactâmicos encontramos os seguintes grupos, posteriormente divididos em subgrupos:

1. Penicilinas

- Naturais
- Semi-sintéticas
- De espectro alargado (aminopenicilinas)
- Ativas apenas sobre *Gram* negativas (amidinopenicilinas)

2. Inibidores das betalactamases

- Ácido Clavulânico
 - Sulbactam
 - Tazobactam

3. Carbapenemos

- Imipenem
- Meropenem

4. Monobactamos

- Aztreonam

5. Cefalosporinas

- 1ª Geração
- 2ª Geração

Non serão abordados no trabalho, pois não transmitem interesse para Medicina Dentária, visto que não podem ser administrados por via oral

- 3ª Geração
- 4ª Geração (Almeida, 2005) (Guimaraes *et al.*, 2006).

Apesar de todos os grupos terem o mesmo mecanismo de ação, os seus espectros de ação são diferentes. Esta variabilidade ocorre:

- Pela diversa afinidade dos antibióticos às PBPs bacterianas, que são proteínas que constituem enzimas da membrana citoplasmática das bactérias, denominadas de *penicilina binding proteins*;
- Pela diferente sensibilidade de resistência à inativação pelas beta-lactamases;
- Pelo poder de penetração no revestimento das células bacterianas podendo, assim, atuar na membrana citoplasmática (Guimaraes *et al.*, 2006).

Os efeitos adversos na classe dos betalactâmicos são:

- Penicilinas
 - De rash cutâneo à sua forma mais grave, o choque anafilático;
 - Febre;
 - Broncospasmo;
 - Distúrbios gastro-intestinais
 - Diarreia
 - Vômitos
 - Dor abdominal
 - Náuseas
 - Hematológicos
 - Pancitopénia, alterações na agregação plaquetária e hemorragias (carboxipenicilina) (Almeida, 2005) (Guimaraes *et al.*, 2006).
- Cefalosporinas

São relativamente pouco tóxicas contudo, podem apresentar:

- Hipersensibilidade, tal como as penicilinas;
- Anemia hemolítica;
- Com mais frequência verifica-se o desenvolvimento de erupção maculopapular, geralmente após vários dias de terapia, podendo este quadro ser ou não acompanhado de febre e eosinofilia;

- Distúrbios gastro-intestinais, sendo o mais grave a colite pseudomembranosa;
- Nefrotoxicidade;
- Superinfecções (Almeida, 2005) (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006)

Penicilinas

As penicilinas constituem um dos grupos mais importantes entre os antibióticos (Goodman & Gilman's, 2011).

Penicilinas naturais

Neste subgrupo estão os antibióticos produzidos por fungos, sendo que neste caso é produzido pelo *Penicillium chrysogenum*. Aqui encontramos a benzilpenicilina ou penicilina G e a fenoximetilpenicilina ou penicilina V. Este subgrupo caracteriza-se por ser sensível às beta-lactamases bacterianas, ou seja, tornam-se inativas na presença destas (Almeida, 2005) (Bascones Martines *et al.*, 2005) (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006) (Matesanz, *et al.*, 2005).

Benzilpenicilina/ Penicilina G

Foi a primeira penicilina a ser introduzida em terapêutica. Apresenta um espectro de ação estreito, sendo que cada vez mais se verifica este efeito pelo aumento de estirpes bacterianas, atuando sobre *Gram-positivos* (*Streptococcus*, *Neisseria*, *Treponema* e *Leptospira*, anaeróbios da orofaringe e *Staphylococcus spp*) e *Gram-negativos*. Como a benzilpenicilina tem a particularidade de se hidrolisar facilmente em meio ácido não pode ser administrada por via oral. Tem também uma segunda característica, que é ser sensível às penicilinases (produzidas pelas bactérias intestinais), ou seja, na sua presença estas iriam inativar a benzilpenicilina. A melhor via de administração é a parentérica ou a muscular (concentrações baixas com maior período de atuação) (Almeida, 2005) (Bascones Martines *et al.*, 2005) (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2014) (Matesanz, *et al.*, 2005).

Relativamente à sua distribuição, ela circula na circulação sanguínea 10% ligada aos eritrócitos, 40% ligada a proteínas plasmáticas e 50% na forma livre. A difusão é fácil e rápida, apesar de não ser uniforme e raramente atravessa o tecido ósseo. A sua

excreção é feita essencialmente pelo rim, maioritariamente por secreção tubular ativa, tendo a dose de ser ajustada em pacientes insuficientes renais. O tempo de semi-vida é entre vinte a cinquenta minutos após administração (Guimaraes *et al.*, 2006).

Relativamente aos usos clínicos:

- Intra-venosa ou sais de sódio e potássio
 - Septicémia
 - Endocardite
 - Pneumonia grave
- Intra-muscular
 - Infecções pouco graves
 - Profilaxia

(Almeida, 2005) (Bascones Martines *et al.*, 2005) (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006) (Matesanz *et al.*, 2005)

Fenoximetilpenicilina/ Penicilina V

Apresenta um espetro de ação semelhante ao da penicilina anterior, mas menos potente sobre *Gram* negativos, ou seja, tem uma atividade bactericida bastante inferior à penicilina G. É usada em infeções localizadas por microrganismos *Gram* positivos, sensíveis à benzilpenicilina, ou seja, devemos evitar a administração parentérica. Como é mais resistente aos ácidos gástricos, pode ser administrada por via oral, e em doses semelhantes tem uma concentração plasmática quatro a cinco vezes mais que a penicilina G (Almeida, 2005) (Bascones Martines *et al.*, 2005) (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006) (Matesanz, *et al.*, 2005) .

Penicilinas semi-sintéticas

Neste grupo encontram-se as penicilinas resistentes às penicilinasas ou betalactamases estafilocócicas (ex. dicloxacilina e flucloxacilina), as de espetro alargado (aminopenicilinas) e as ativas sobre *Gram* negativas ou amidinopenicilinas (Almeida, 2005) (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006).

Penicilinas resistentes às betalactamases estafilocócicas

As penicilinas resistentes às betalactamases estafilocócicas são constituídas pela meticilina e pela isoxazolpenicilina (flucloxacilina). Têm como características

principais serem resistentes às lactamases dos estafilococos e sensíveis às lactamases *Gram* negativas. O seu espectro de ação são os estafilococos produtores de β -lactamases (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006).

A isoxazolpenicilina é resistente ao ácido clorídrico e, por isso, a sua administração é feita oralmente, devendo ser feita nos intervalos das refeições porque a absorção não é regular. Contrariamente, a metilina deve ser administrada por via parentérica (Almeida, 2005) (Goodman & Gilman's, 2011).

Apresentam uma ligação elevada às proteínas plasmáticas, na ordem dos 95% e a sua excreção é por via renal (Almeida, 2005).

Em medicina dentária, a flucloxacilina é o antibiótico de primeira linha para o tratamento do impetigo bolhoso e de piodermites peri-orais, sendo que ambas as lesões são provocadas por estafilococos presentes na microflora cutânea (Bascones Martines *et al.*, 2005) (Goodman & Gilman's, 2011) (Matesanz, *et al.*, 2005).

Penicilinas de amplo espectro

O melhor exemplo deste subgrupo são aminopenicilinas, representado pela amoxicilina, ampicilina, bacampicilina e ciclacilina (Almeida, 2005) (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2014).

A ampicilina foi o primeiro antibiótico deste grupo, mas devido à sua má absorção por via oral (30%), outras soluções foram surgindo, como o aparecimento dos exemplos acima descritos e a administração da ampicilina por via parentérica (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006).

Quando comparadas com as penicilinas naturais, estas apresentam um espectro de ação mais alargado, principalmente contra *Gram* negativas (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006).

Deste grupo, a amoxicilina será a única abordada, devido ao seu uso comum em medicina dentária.

A amoxicilina apresenta uma boa biodisponibilidade, cerca de 80%, quando administrada por via oral. Pode ainda ser administrada por via parentérica, atingindo concentrações elevadas no organismo, apesar de decrescerem rapidamente. Tem uma fraca ligação às proteínas plasmáticas (17%), mas mostra uma boa biodistribuição, nomeadamente na mucosa oral, glândulas salivares, tecidos oro-faciais, ouvido médio, seios peri-nasais e amígdalas. É ainda de referir que, como todas as penicilinas, a

amoxicilina atravessa a placenta. Pode ainda passar para o leite materno e para o líquido cefalorraquidiano. A excreção é feita majoritariamente pela via urinária, por secreção tubular ativa, havendo uma parte que é excretada pela bÍlis (Almeida, 2005) (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006).

Relativamente ao uso terapêutico da amoxicilina, ela usada em casos como:

- Infecções de média intensidade nos tratos respiratório, urinário, intestinal e biliar;
- Infecções ginecológicas mistas
- Uretrites gonocócicas.

Deve ter-se ainda em atenção que a amoxicilina será sempre ineficaz quando a bactéria causadora de infecção é produtora de betalactamases, sendo usado nestes casos a combinação de amoxicilina com ácido clavulânico. (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006).

A amoxicilina é ainda usada como profilaxia da endocardite (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006).

2.3.2. Inibidores das beta-lactamases

São fármacos com uma atividade antibacteriana quase inexistente embora tenham uma estrutura química bastante idêntica à dos beta-lactâmicos. Esta característica faz com que este sub-grupo apresente afinidade com as beta-lactamases produzidas por certas bactérias. Desta forma, quando administrados com um beta-lactâmico, vão ligar-se irreversivelmente às beta-lactamases produzidas por bactérias codificadas por plasmídeos como: *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *salmonela*, *E. coli* e por bactérias codificadas por cromossomas, como a *Legionella*, *Bacteroides* e *Moraxella*, inibindo a ação destas e protegendo o referido antibiótico. Por sua vez não inibem as beta-lactamases cromossômicas induzíveis, produzidas pelas *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*. Em suma, apresentam um “efeito suicida”, destruindo-se para impedir a ação do inimigo (Guimaraes *et al.*, 2006).

Atualmente existem três tipos de inibidores das beta-lactamases, muito idênticos entre si relativamente à eficácia inibidora. Aqueles mais usados clinicamente são:

- Ácido clavulânico;
- Sulbactam;
- Tazobactam (Almeida, 2005) (Bascones Martines *et al.*, 2005) (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006) (Matesanz, *et al.*, 2005).

Pelo interesse médico dentário do ácido clavulânico, apenas esse será abordado neste trabalho.

O ácido clavulânico é produzido pela bactéria *Streptomyces clavuligerus*. É bem absorvido por via oral e também pode ser administrado por via parentérica. Normalmente é combinado com amoxicilina para uma administração oral, ou com a ticarcilina para uma administração parentérica (Goodman & Gilman's, 2011).

A ação do ácido clavulânico baseia-se também na inibição por ligação irreversível das beta-lactamases, neste caso produzidas por *Gram* positivos e negativos (Almeida, 2005) (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006).

Apresenta uma boa distribuição e ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 25%. O seu efeito de primeira passagem é realizado no fígado e é excretado pelo rim, por filtração glomerular. É de referir que também atravessa a placenta e pode passar para o lactante (embora em concentrações baixas) (Almeida, 2005) (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006).

Amoxicilina e ácido clavulânico

A amoxicilina é um antibiótico sensível às beta-lactamases produzidas pelas bactérias, contudo, o ácido clavulânico é um inibidor destas enzimas. Assim, a junção destes dois fármacos permite tornar o espectro de ação da amoxicilina mais amplo, potenciando o efeito bactericida (Almeida, 2005) (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006).

A amoxicilina e o ácido clavulânico é o antibiótico de primeira linha usado em Medicina Dentária, mas provoca efeitos adversos mais frequentes que a administração singular de amoxicilina (Bascones Martines, Urizar Aguirre, & Bermejo Fenoll, 2005) (Goodman & Gilman's, 2011).

A sua administração pode ser efetuada por via oral ou parentérica, sendo que a segunda não é comum em medicina dentária.

Relativamente à via oral:

- Forma farmacêutica
 - Cápsulas e comprimidos com proteção gástrica
- Dosagem
 - 875mg amoxicilina + 125mg de ácido clavulânico para administrar de 12 em 12 horas

A forma farmacêutica de administração em crianças é suspensão oral ou saquetas, com doses ajustadas ao peso do paciente. A dose recomendada são 40-80mg/kg/dia, dividida em três tomas (8 em 8 horas) ou 400mg de amoxicilina + 57mg de ácido clavulânico de 8 em 8 horas (Almeida, 2005) (Caviglia *et al.*, 2014) (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006).

2.3.3. Cefalosporinas

O *Cephalosporium acremonium*, foi a primeira fonte das cefalosporinas, isolado em 1948, por Brotzu, perto de uma saída de esgoto na costa da Sardenha. Constatou-se que os filtrados não purificados de culturas desse fungo inibiam o crescimento *in vitro* de *S. aureus* e curavam as infecções estafilocócicas e a febre tifóide no ser humano (Goodman & Gilman's, 2011).

As cefalosporinas apresentam baixa toxicidade, atividade bactericida e amplo espectro antibacteriano com sensibilidade às beta-lactamases (mais resistentes que as penicilinas) (Almeida, 2005) (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006).

A aplicabilidade das cefalosporinas em medicina dentária é reduzida porque a maioria não está disponível para administrar por via oral, apenas via parentérica e porque apresentam um custo elevado (Bascones Martines *et al.*, 2005).

Relativamente à sua classificação, devido ao crescimento exponencial das cefalosporinas, foi criado um sistema de classificação mais apropriado que o antigo. Embora possam ser classificadas de acordo com a sua estrutura química, farmacologia clínica, resistência às beta-lactamases ou no espectro antimicrobiano, o sistema de “gerações” é bastante útil, sistema baseado nas características gerais da atividade antimicrobiana (Goodman & Gilman's, 2011).

Cefalosporinas de primeira geração

- Cefalotina, cefazolina, cefapirina, cefradina, cefadroxil, cefalexina;
- Boa atividade contra *Gram* positivas;
- Os anaeróbios da cavidade oral são maioritariamente, sensíveis, com exceção do grupo *Bacteroides fragilis*, que é resistente;
- Boa opção no tratamento de infecções urinárias, lesões estafilocócicas não graves ou polimicrobianas, como celulites ou abscessos nos tecidos moles;

2. Desenvolvimento

- Cefalexina atinge boas concentrações no osso alveolar, ou seja, pode ser prescrita para infecções dentárias (Alldredge et al., 2013) (Almeida, 2005) (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes et al., 2006).

Cefalosporinas de segunda geração

- Cefamandol, cefuroxima e cefaclor
- Atividade ligeiramente aumentada contra *Gram* negativos, mas são menos ativas que os agentes de terceira geração
- Mais resistentes a beta-lactamases
- Usadas no tratamento de otites, sinusites ou infecções do trato respiratório inferior

(Alldredge et al., 2013) (Almeida, 2005) (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes et al., 2006).

Cefalosporinas de terceira geração

- Ceftriaxona, cefotaxima, ceftizoxima, ceftazidima, moxalactam
- São menos ativas que as de primeira geração contra *Gram* positivas, mas muito mais ativas contra as negativas, incluindo as estirpes produtoras de beta-lactamases
- O seu uso terapêutico é indicado em situações infecciosas causadas por microrganismos resistentes a outros antibióticos

(Alldredge et al., 2013) (Almeida, 2005) (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes et al., 2006).

Cefalosporinas de quarta geração

- Cefepima, cefadizima
- São de uso hospitalar
- Mais resistentes à hidrólise pelas beta-lactamases
- Espectro mais alargado para cocos *Gram* negativos e enterobactérias
- Mais ativas contra pseudomonas e anaeróbios

Quando o paciente apresenta alergia às penicilinas, as cefalosporinas poderão ser uma opção em casos de celulite aguda (exceto se houver envolvimento de espiroquetas)

e gengivite ulcerativa necrosante aguda (Alldredge *et al.*, 2013) (Almeida, 2005) (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006).

De seguida serão apresentados os antibióticos não beta-lactâmicos:

- Tetraciclina, macrólidos, aminoglicosídeos, lincosamidas, quinolonas, aminoglicosídeos e os nitromidazóis.

O grupo dos aminoglicosídeos e das quinolonas não serão abordados no trabalho como os outros grupos de antibióticos, porque não possuem boa absorção por via oral e têm pouca ação sobre a flora oral, respetivamente. Ambos não têm atividade contra anaeróbios, ou seja, não apresentam interesse para a medicina dentária (Almeida, 2005) (Bascones Martines, Urizar Aguirre, & Bermejo Fenoll, 2005) (Guimaraes *et al.*, 2006).

Os aminoglicosídeos são usados no tratamento de infeções causadas por bactérias *Gram* negativas aeróbias. Este grupo caracteriza-se por possuir um efeito pós-antibiótico, ou seja, a atividade bacteriana permanece mesmo com a diminuição da concentração sérica abaixo da CMI. A síntese proteica pode ser inibida de duas formas diferentes:

- Interferência sobre o complexo de iniciação;
- Leitura errónea do RNAm, levando à incorporação de aminoácidos diferentes, resultando numa proteína não funcional (Goodman & Gilman's, 2011) (Katzung *et al.*, 2014).

As quinolonas, em particular o ácido nalidíxico, foi descrito pela primeira vez em 1962. Este antibacteriano é maioritariamente usado no tratamento de infeções do sistema urinário. Têm espectro de ação bastante estreito (*Gram* negativas), um rápido desenvolvimento de resistência bacteriana, má difusão pelos tecidos (Guimaraes *et al.*, 2006). Assim, o seu desenvolvimento ao longo do trabalho não será realizado por essa mesma razão.

2.3.4. Tetraciclina

As tetraciclina atuam através do bloqueio da síntese proteica, impedindo a adição de aminoácidos aos péptidos em formação. O primeiro dos compostos das tetraciclina foi descoberto em 1948, a clortetraciclina, e constatou-se que as tetraciclina eram altamente eficazes contra várias bactérias *Gram* negativas e positivas,

considerando-se como antibióticos de “amplo espectro” (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006).

A clortetraciclina e a oxitetraciclina são sintetizadas pelo *Streptomyces aureofaciens* e pelo *Streptomyces rimosus*, respetivamente. A tetraciclina é um antibiótico semi-sintético, produzido a partir da clortetraciclina (Goodman & Gilman's, 2011).

Apresentam uma ação bacteriostática, mas em altas concentrações tornam-se bactericidas, e o seu espectro de ação atua maioritariamente sobre *Gram* positivos, mas também *Gram* negativos, micoplasmas, clamídias, riquetsias e alguns protozoários (Guimaraes *et al.*, 2006).

A doxiciclina é considerada como a tetraciclina mais ativa, usada no tratamento da tuberculose, cólera e periodontite, quando associada a *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, gengivite ulcerativa necrosante aguda, abscessos dentários, abscessos de tecidos moles e como colutório em aftas infetadas. A sua utilização também é feita em situações em que os beta-lactâmicos sejam contraindicados e na profilaxia da endocardite bacteriana doxiciclina (Bascones Martines *et al.*, 2005) (Guimaraes *et al.*, 2006).

As tetraciclinas promovem a regeneração tecidual do periodonto, importante na prevenção da periodontite recorrente em pacientes de alto risco. Existem preparados de tetraciclinas para aplicação tópica no sulco gengival, possibilitando a libertação lenta do fármaco, sem efeitos sistémicos e que mantém concentrações terapêuticas eficazes por bastante tempo (Almeida, 2005) (Bascones Martines, Urizar Aguirre, & Bermejo Fenoll, 2005) (Faco, 2006) (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006).

Os efeitos adversos mais comuns é a descoloração permanente dos dentes em lactentes e crianças até aos 9 anos de idade. A deposição de tetraciclinas na dentina pode levar a hipoplasias do esmalte e coloração acastanhada dos dentes, aumentando a suscetibilidade ao desenvolvimento de cáries. Outro efeito adverso é afetando o crescimento, visto que se deposita nas zonas de crescimento ósseo. Como também se depositam na pele, podem provocar manchas e prurido, devendo evitar a exposição solar quando se toma doxiciclina (Bascones Martines *et al.*, 2005) (Guimaraes *et al.*, 2006).

2.3.5. Macrólidos

Os macrólidos são considerados bacteriostáticos, e atuam por inibição da síntese de proteínas através da sua ligação reversível à subunidade 50s, dissociando os RNAt do ribossoma. Impedem a formação de novas proteínas e possuem o mesmo local de ação do cloranfenicol, levando a “competição”. É um antibiótico bastante eficaz na presença de cocos Gram positivos aeróbios e bacilos (Barroso *et al.*, 2014) (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006) (Katzung *et al.*, 2014).

Visto ao número elevado de macrólidos, foi proposta uma classificação, de acordo com o seu aparecimento e introdução terapêutica, do mais antigo para o mais recente: eritromicina, claritromicina e azitromicina (Guimaraes *et al.*, 2006).

A Eritromicina foi descoberta em 1952 por McGuire e seus colaboradores, nos produtos metabólicos de uma estirpe de *Streptomyces erythreus*. A claritromicina e azitromicina são derivados semi-sintéticos da eritromicina (Goodman & Gilman's, 2011).

Eritromicina

A eritromicina é bacteriostática, mas pode ser bactericida em altas concentrações contra microrganismos muito sensíveis. Não é ativa contra a maioria dos bacilos *Gram* negativos entéricos aeróbios (Goodman & Gilman's, 2011).

Sofre inativação pelo ácido clorídrico, por isso, o fármaco é administrado sob a forma de comprimidos com revestimento entérico, a absorção é intestinal e os alimentos interferem com a absorção, ou seja, deve ser administrada 30 minutos antes da refeição. Nunca deve ser administrada por via intramuscular pelas dores intensas provocadas assim como abscessos, mas pode ser por via intravenosa (Guimaraes *et al.*, 2006).

A taxa de metabolização é muito baixa, não ultrapassando os 10% e a excreção da eritromicina é eliminada quase na sua totalidade pelo fígado, assim, as concentrações biliares e nas fezes são muito elevadas (Guimaraes *et al.*, 2006).

Os efeitos adversos são bem tolerados, os mais comuns são as náuseas, vômitos e diarreia e raramente há hipersensibilidade. A hepatite colestática constitui o efeito colateral mais notável, e é causada pelo estolato, caracterizando-se pelo aparecimento cerca de 10-20 dias após o tratamento (Goodman & Gilman's, 2011).

Relativamente às interações, vai aumentar o efeito da varfarina, antidepressivos tricíclicos, carbamazepina, ciclosporina, teofilina e digoxina (Guimaraes *et al.*, 2006).

A dose habitual para adultos são de 500mg, duas vezes por dia (Guimaraes *et al.*, 2006).

A penicilina constitui o fármaco de excelência para a profilaxia, mas não pode ser administrada em indivíduos alérgicos a esse antibiótico. Assim, a eritromicina é uma alternativa eficaz. Tem sido recomendada na prevenção de endocardite bacteriana após procedimentos dentários ou das vias respiratórias. (Goodman & Gilman's, 2011).

Clarithromicina

A claritromicina é ligeiramente mais potente contra estirpes de *Streptococcus* e *Staphylococcus* sensíveis à eritromicina (Goodman & Gilman's, 2011).

É mais estável em meio ácido e os alimentos não interferem a absorção (Guimaraes *et al.*, 2006).

A sua metabolização ocorre no fígado, transformando a claritromicina num metabolito que permanece ativo, tendo função terapêutica em muitas bactérias que são atingidas por ela. Quando há pacientes com insuficiência hepática grave, não deve administrar-se, pois não vai haver biotransformação da claritromicina no seu metabolito ativo (Guimaraes *et al.*, 2006).

É eliminada por via renal, ou seja, são necessários ajustes na dose quando o paciente apresenta insuficiência renal (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006).

Costuma ser utilizada num esquema de duas vezes por dia de 500mg em cada toma, para crianças acima dos 12 anos e adultos com infeções leves a moderadas. Quando a infeção é mais grave, a dose duplica (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006).

Quando usada com a amoxicilina ou metronidazol é um inibidor da bomba de prótons, eficaz no tratamento contra a *Helicobacter pylori* (Goodman & Gilman's, 2011).

Azitromicina

A azitromicina é menos ativa do que a eritromicina contra microrganismos *Gram* positivos (Guimaraes *et al.*, 2006).

Quando administrada por via oral sofre rápida absorção e distribui-se amplamente por todo o organismo, exceto no líquido cefalorraquidiano. Deve ainda ser

tomada 1h antes ou 2h após as refeições, compreendendo apenas uma toma de 500mg por dia durante 3-5 dias (Goodman & Gilman's, 2011).

A metabolização é muito baixa, não sofrendo efeito de primeira passagem. A excreção é feita por via biliar e, conseqüentemente, intestinal, não necessitando nenhum ajuste de dose (Guimaraes *et al.*, 2006).

2.3.6. Nitroimidazóis

Quando foram descobertos eram usados no tratamento de infecções causadas por protozoários, mas, entretanto, foram sendo incluídos nas terapias antimicrobianas contra anaeróbios (Guimaraes *et al.*, 2006).

São exemplos o metronidazol, tinidazol, seconidazol, entre outros, sendo que o primeiro é o que apresenta interesse em medicina dentária (Guimaraes *et al.*, 2006).

Metronidazol

O seu mecanismo de ação é inibindo a replicação do DNA bacteriano, assim como a fragmentação do mesmo, sendo considerado bactericida. O espectro de ação é exclusivo para microorganismos anaeróbios, desde protozoários, bactérias anaeróbias obrigatórias e facultativas, espiroquetas da cavidade oral e *Helicobacter pylori* (Guimaraes *et al.*, 2006).

A absorção por via oral é excelente, atua de forma rápida (numa hora atinge as concentrações séricas máximas), podendo afirmar-se que a sua biodisponibilidade ronda os 100%. Os alimentos não interferem com a quantidade de absorção do fármaco, apenas com a velocidade (Goodman & Gilman's, 2011).

Apenas 15% do fármaco circula na corrente sanguínea ligado às proteínas, com um tempo de semi-vida de cerca de 8 horas. Distribui-se bem pelo organismo, e atinge concentrações semelhantes às plasmáticas nos tecidos, fluidos orgânicos, osso e nas cavidades de abscesso. Atinge também a saliva, o sistema nervoso central, a placenta e circulação fetal, assim como o lactente (Guimaraes *et al.*, 2006).

A sua metabolização ocorre no fígado, e passa por processos de oxidação e conjugação com o ácido glucorónico, resultando em metabolitos ativos. A eliminação é maioritariamente renal, existindo também pela biliar, mas em menor quantidade (Guimaraes *et al.*, 2006).

É usado em medicina dentária para infecções como a gengivite ulcerativa necrosante aguda, periodontite crónica ou infecções provocadas por *Bacteroides fragilis*, que podem surgir na sequência de fraturas mandibulares (Bascones Martines *et al.*, 2005).

2.3.7. Lincosamidas

Clindamicina

A clindamicina só se liga à subunidade 50s do ribossoma, impossibilitando a síntese proteica e tem uma ligação próxima do local dos macrólidos, surgindo “competição” (Goodman & Gilman's, 2011).

O seu uso é comum em bactérias Gram positivas, em doentes que apresentam alergia à penicilina. Não deve ser utilizada quando as penicilinas ou os macrólidos sejam eficazes, mas é uma boa opção aos beta-lactâmicos, visto ainda não ter muitas bactérias com resistência à clindamicina (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006) (Katzung *et al.*, 2014).

Em altas concentrações é bactericida e o seu espectro de ação atua sobre *Gram* positivos, é bastante eficaz contra anaeróbios e sem ação em *Gram* negativos aeróbios. Apresenta uma boa administração oral, rápida até mesmo na presença de alimentos e na corrente sanguínea transporta-se ligada às proteínas plasmáticas cerca de 80 a 90%. Distribui-se bem por todo o organismo, com exceção do sistema nervoso central e globo ocular, atravessando também a placenta. A metabolização é baixa e forma um metabolito com o mesmo nome, que possui uma atividade antimicrobiana superior. Quanto à excreção, 90% é eliminada pelo ciclo entero-hepático, causando alteração da flora intestinal durante duas semanas. Como a via renal não é a via de excreção da clindamicina, não são necessários ajustes em pacientes com insuficiência renal. O contrário já não acontece em pacientes com insuficiência hepática, em que será necessário um ajuste da dose, senão o risco de aumentar o tempo de semi-vida da clindamicina é até cinco vezes mais (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006).

O seu uso em medicina dentária é aplicado sobre a maior parte dos agentes patogénicos envolvidos em situações oro-dentárias, infecções provocadas por anaeróbios que afetem os tecidos moles e/ou o osso. No caso de pacientes alérgicos à penicilina ou às cefalosporinas é uma boa opção, principalmente quando ocorrem infecções por

estafilococos e na profilaxia de endocardite bacteriana (Almeida, 2005) (Bascones Martines *et al.*, 2005) (Goodman & Gilman's, 2011) (Guimaraes *et al.*, 2006).

2.3.8. Terapia com antimicrobianos combinados

O uso simultâneo de dois ou mais antimicrobianos tem alguma lógica e é recomendado em situações previamente definidas. A seleção de uma combinação apropriada obriga o conhecimento do potencial de interação entre os antimicrobianos, visto que essas combinações podem afetar tanto o microrganismo como o paciente. Os antimicrobianos combinados, ao atuarem em diferentes alvos podem ter como resultado a indiferença, sinergismo ou antagonismo. Temos como exemplo a vancomicina, que quando administrada isoladamente provoca uma nefrotoxicidade reduzida, mas quando administrada em simultâneo com um aminoglicosídeo a toxicidade deste aumenta (Alldredge *et al.*, 2013) (Goodman & Gilman's, 2011).

Jawetz e Gunnison em 1952 elaboraram um resumo para prever a ocorrência de sinergismo ou antagonismo, apenas baseado no conhecimento da ação dos dois fármacos envolvidos. Observaram que os antibióticos bacteriostáticos, como as tetraciclinas, frequentemente antagonizam a ação de um bactericida como por exemplo os beta-lactâmicos, visto que os primeiros inibem a divisão celular e a síntese de proteínas, ambas necessárias para o efeito bactericida na maioria dos agentes assim denominados. Verificaram ainda que dois antibióticos bactericidas tendem a ser sinérgicos, como por exemplo um inibidor da síntese da parede celular e um aminoglicosídeo são sinérgicos contra um número elevado de espécies bacterianas (Goodman & Gilman's, 2011).

Indicações para o uso clínico de combinações de antibióticos

- Terapia empírica de uma infecção cuja etiologia é desconhecida;
- Tratamento de infecções polimicrobianas;
- Aumento da atividade antimicrobiana contra uma infecção específica;
- Prevenção do desenvolvimento de resistências (Goodman & Gilman's, 2011) (Winstanley & Walley, 2002).

O conhecimento do tipo de infecção, microbiologia e espectro de atividade dos diferentes antibióticos potencialmente úteis para a terapia a aplicar, são essenciais para a

seleção de um esquema racional e eficaz. A presença de uma patologia pouco grave e a incerteza quanto à infecção particular ou ao agente etiológico, podem obrigar uma cobertura mais alargada numa fase inicial (Alldredge et al., 2013) (Goodman & Gilman's, 2011).

Desvantagens das combinações de antibióticos

As combinações de antibióticos também têm as suas desvantagens, devido ao risco de toxicidade resultante de dois ou mais agentes antimicrobianos, à seleção de microrganismos resistentes a múltiplos fármacos e ao custo elevado para o paciente. Pode ainda ocorrer um antagonismo do efeito antibacteriano com a administração concomitante de bacteriostáticos e bactericidas, apesar deste conceito ainda não estar bem definido em antibioterapia, visto que é uma observação frequente *in vitro*, e os exemplos clínicos bem documentados deste fenómeno ainda são escassos (Goodman & Gilman's, 2011).

Classificação das infeções da cavidade oral

Esta classificação baseia-se de acordo com a sua origem:

- Odontogénicas
 - Cáries – *Streptococcus mutans*; *Actinomyces spp* e *Lactobacillus spp*
 - Pulpites
 - *Peptostreptococcus micros*, *Porphyromonas endodontalis*, *Prevotella intermedia* e *melaninogenica* e *Fusobacterium nucleatum*
 - Nas infeções endodônticas de origem pulpar o tratamento do canal deverá ser a primeira opção, devendo ser prescrita antibioterapia apenas no caso de existir repercussão sistémica ou se se tratar de um doente de risco séptico aumentado
 - Abscesso periapical
 - *Peptostreptococcus micros*, *Prevotella oralis* e *melaninogenica*, *Streptococcus anginosus* e *Porphyromonas gingivalis*
 - O tratamento de primeira linha efetuado é a eliminação da causa e na drenagem ou desbridamento cirúrgico. Se for necessário antibiótico, a amoxicilina é a escolha para este caso

- Gengivite – *Campylobacter rectus*, *Actinomyces spp*, *Prevotella intermedia* e *Streptococcus anginosus*
- Periodontite
 - *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Actinobacillus actinomycentemcomitans*, *Prevotella intermedia* e *Fusobacterium nucleatum*
 - Como se trata de uma infecção polibacteriana, a sua abordagem não é fácil assim, existe apenas indicação de antibioterapia sistêmica na periodontite recorrente ou refratária, tendo em conta os seguintes aspetos:
 - A antibioterapia sistêmica só tem indicação como complemento da terapêutica mecânica e, na sua maioria a qualidade desta é que condiciona os resultados
 - O tratamento operatório deve preceder a antibioterapia
 - Não há consenso acerca do melhor antibiótico, mas o metronidazol é considerado como primeira linha, eventualmente até associado à amoxicilina
 - A clindamicina é uma alternativa válida
- Pericoronarite
 - É uma infecção dos tecidos moles que circundam um dente em erupção
 - *Peptostreptococcus micros*, *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium spp*
 - O tratamento inicia-se com incisão, desbridamento e drenagem, desinfecção local e, por vezes, antibioterapia
 - Pode ser necessária a extração do dente envolvido
- Não odontogénicas
 - Infecções da mucosa oral
 - Infecções das glândulas salivares (Bascones Martines et al., 2005) (DGS N. , 2014) (Liljemark & Bloomquist, 1996) (Nascimento, Gordan, Garvan, Browngardt, & Burne, 2009) (Siqueira & Roças, 2009).

Nem todas as infecções predisõem à prescrição de antibióticos, em algumas situações é também necessário recorrer à cirurgia, desbridamento, irrigação e/ou drenagem (Bascones Martines et al., 2005).

Na gengivite ulcerativa necrosante, o uso de antibióticos sistêmicos está indicado, assim como na gengivite estreptocócica, causada pelos estreptococos beta-hemolíticos do grupo A (*S. pyogenes*). Na gengivite ulcerativa necrosante, o fármaco de eleição é amoxicilina com metronidazol, complementados com bochechos de clorhexidina (Bascones Martines et al., 2005) (DGS N. , 2014).

2.3.9. Resistência aos antibióticos

A resistência aos antibióticos constitui um grave problema de saúde pública à escala mundial, visto que no futuro não existirão opções terapêuticas para tratar infecções provocadas por bactérias. Assim, assistimos a um aumento de casos de morbidade e mortalidade, intensificando os custos com a saúde, com cuidados médicos e diminuindo a qualidade de vida dos indivíduos (Barroso *et al.*, 2014).

Antes da introdução da penicilina, por volta de 1942, o número de mortes por infecções causadas por *Staphylococcus* era alta. Assim, com este aparecimento muitos problemas foram resolvidos, só que passados 20 anos mais de 80% de todos os géneros de *S.aureus* eram resistentes à penicilina (Guimaraes *et al.*, 2006).

As resistências podem ocorrer por diversos mecanismos, tais como:

- Produção de uma enzima que decompõe o antibiótico, como é o exemplo das beta-lactamases e inúmeras penicilinas;
- A membrana celular torna-se impermeável ao antibiótico (tetraciclinas);
- Alterações estruturais ou bioquímicas dentro do organismo, tornando-o menos susceptível;
- Formação de vias metabólicas alternativas (*bypass*) de uma reação bloqueada por um antimicrobiano (Guimaraes *et al.*, 2006) (Winstanley & Walley, 2002).

Existem ainda fatores que predispõem ao aparecimento de resistências antibióticas, e que devem ser tidos em conta. São eles:

- Automedicação
 - Pode levar ao uso incorreto da dose administrada, assim como do intervalo entre doses, podendo originar uma infecção por uma bactéria oportunista que é resistente ao antibiótico;
 - Prescrição desnecessária ou impensada, que muitas vezes é de origem viral e não bacteriana;
 - Utilização de antibióticos como forma profilática (Barroso *et al.*, 2014).

2.4. Profilaxia da infecção com antibióticos

Devido à possibilidade de infecção local ou sistêmica por disseminação dos microrganismos da cavidade oral e conseqüente bacteriemia, surge a necessidade de tentar evitar a mesma através do uso de antibióticos. A profilaxia antibiótica visa atingir determinadas concentrações na corrente sanguínea, desde a cirurgia até algumas horas após o término desta, impedindo a proliferação bacteriana (Gutierrez, et al., 2006).

Nos Estados Unidos da América, mais de 30% dos antibióticos prescritos são para prevenir infecções, em vez de tratar uma doença previamente estabelecida. A profilaxia é extremamente eficaz e algumas situações clínicas específicas, ao passo que em outras é totalmente desprovida de valor, sendo muitas vezes prejudicial. O uso de antibióticos como medida profilática ainda continua a ser um assunto bastante controverso. Se for utilizado apenas um fármaco atóxico e eficaz para prevenir a ocorrência de infecção por um microrganismo específico ou erradicar uma infecção inicial, a profilaxia é geralmente um benefício. Todavia, se o objetivo for o impedimento da colonização ou infecção por quaisquer microrganismos, a profilaxia é mal sucedida. A profilaxia pode ser utilizada para a proteção de indivíduos sãos contra a aquisição ou invasão de microrganismos específicos aos quais estão expostos, como por exemplo na prevenção da sífilis após contato com uma pessoa infetada. A profilaxia é utilizada também para evitar uma série de infecções em pacientes submetidos a transplantes ou quimioterapia. É ainda utilizada em pacientes com próteses valvulares cardíacas ou outras lesões estruturais do coração, que predispõem a endocardite bacteriana, que sejam submetidos a tratamentos dentários, cirúrgicos ou que apresentem elevada incidência bacteriana (Goodman & Gilman's, 2011).

Os pacientes podem ser classificados como:

- Pacientes saudáveis
 - A decisão de profilaxia depende do risco do procedimento que irá ser realizado;
- Pacientes que apresentam fatores de risco para desenvolverem infecções locais ou sistêmicas
 - São pacientes que apresentam imediatamente uma maior suscetibilidade a qualquer infecção devido ao seu estado de imunossupressão, como é o

caso de pacientes oncológicos, transplantados ou portadores do vírus da sida

- Pacientes que apresentam fatores de risco para desenvolverem infecção focal por pós-bacteriemia
 - São os pacientes que têm mais probabilidade de desenvolverem endocardite infecciosa ou infecção das próteses articulares (Gutierrez, et al., 2006).

A terapia, geralmente na forma de toma única, só deve ser iniciada antes do procedimento, visto que a administração prolongada de antibióticos pode levar a colonização por estirpes resistentes. Foram estabelecidos critérios de seleção de fármacos específicos, assim como de pacientes que devem receber profilaxia. Ocorre infecção do local quando há um número crítico de bactérias na ferida, quando a mesma é fechada. Vários fatores determinam a magnitude desse inóculo, tais como:

- Virulência da bactéria;
- Presença de tecido desvitalizado ou pouco vascularizado;
- Presença de um corpo estranho;
- Estado do hospedeiro (Goodman & Gilman's, 2011).

Seguidamente são apresentados alguns dos fatores importantes para o uso eficaz e criterioso de antibióticos na profilaxia cirúrgica:

- Existência de atividade antimicrobiana no local da ferida por ocasião da sutura;
- O fármaco deve ser administrado imediatamente no pré-operatório e, por vezes, durante a cirurgia, quando a mesma é morosa;
- O antibiótico deve ser ativo contra os microrganismos que são mais prováveis de causar infecção, sendo que as cefalosporinas são as mais comumente utilizadas;
- Há cada vez mais evidência que o uso contínuo de fármacos após os procedimentos cirúrgicos não se justifica e pode ser nefasto (Goodman & Gilman's, 2011).

Os procedimentos dentários podem ser invasivos, como por exemplo a anestesia local intraligamentar, curetagem, extração dentária única ou múltipla, implantes, cirurgia periapical ou periodontal, biópsia de glândulas salivares ou não invasivos,

como é o caso da aplicação de flúor, selantes e ortodontia. Nos procedimentos invasivos poderá existir risco de infeção em indivíduos saudáveis e sempre em indivíduos com risco de infeção local ou geral. Nos não invasivos não existe o risco de infeção em nenhum indivíduo (Gutierrez, et al., 2006).

2.4.1. Endocardite Bacteriana

Infeção esta também denominada de endocardite infecciosa, é causada por bactérias que entram na corrente sanguínea e se instalam no coração, numa válvula ou num vaso sanguíneo. Não é uma infeção comum, mas certas pessoas com diversas patologias cardíacas têm mais propensão para o seu desenvolvimento (*American Heart Association*, 2016).

Antigamente, qualquer indivíduo que apresentasse um defeito cardíaco congénito, teria obrigatoriamente de tomar antibiótico uma hora antes do procedimento cirúrgico que se fosse submeter (dentário, gastrointestinal ou urinário). Todavia, no ano de 2007, a *American Heart Association* simplificou as recomendações dadas até então e hoje, é feita apenas profilaxia antibiótica em pacientes que apresentem alto risco de endocardite bacteriana, tais como:

- Possuam uma prótese valvular cardíaca;
- História de endocardite;
- Transplante ao coração com função da válvula cardíaca anormal;
- Alguns defeitos cardíacos congénitos
 - Cardiopatia congénita cianótica que não tenha sido totalmente reparada, incluindo crianças que tenham tido *shunts* cirúrgicos e condutas;
 - Um defeito cardíaco que tenha sido completamente reparado com material protético ou um dispositivo para os primeiros seis meses após o “procedimento de reparação”;
 - Correção de cardiopatias congénitas com defeitos residuais, como fluxo anormal no dispositivo protético ou perto dele (*American Heart Association*, 2016).

Se o paciente ainda requerer profilaxia antibiótica terá de contactar o seu médico de família ou cardiologista, de forma a enviar uma carta com o antibiótico prescrito e respetiva posologia (*American Heart Association*, 2016).

Os procedimentos dentários que requerem profilaxia antibiótica são todos os que envolvam:

- Manipulação do tecido gengival, como a curetagem subgengival;
- Manipulação da região periapical dos dentes;
- Perfuração da mucosa oral (*American Heart Association*, 2016) (DGS N. d., 2012).

Os procedimentos dentários que não necessitam de profilaxia antibiótica são:

- Injeção anestésica através de tecido não infetado;
- Raio-x;
- Colocação, ajuste ou remoção de ortodontia;
- Queda da dentição decídua;
- Sangramento por traumatismo dos lábios ou mucosa oral (DGS N. d., 2012).

2.4.2. Superinfecções

Todos os indivíduos que receberam doses terapêuticas de antibióticos sofreram alterações na população microbiana normal do trato intestinal, genitourinário, das vias respiratórias, desenvolvendo, superinfecções em consequência dessas alterações. A superinfecção pode ser definida pelo aparecimento de evidências bacteriológicas e clínicas, de nova infecção, durante a quimioterapia da infecção primária. É um fenômeno relativamente comum e potencialmente perigoso, visto que os microrganismos responsáveis pela nova infecção são *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* e *Candida*, sendo de elevada dificuldade erradicar estes microrganismos com os agentes infecciosos hoje em dia disponíveis. A superinfecção por estes microrganismos deve-se à remoção da influência inibitória da flora normal. Sempre que possível deve-se escolher o antibiótico mais específico para tratar determinada infecção (Goodman & Gilman's, 2011).

2.5. Implantologia

De modo a devolver ao paciente a função, o conforto, a estética, a fonética e saúde devido ao edentulismo, a Medicina Dentária contemporânea recorre aos implantes dentários (Misch, 2006).

O aumento do número de implantes colocados, associado à sua necessidade de colocação têm vindo a aumentar ao longo dos tempos e resultam de fatores como:

- Envelhecimento da população;
- Perda dentária associada à idade;
- Consequências anatómicas do edentulismo;
- Comportamento insuficiente das próteses removíveis;
- Vantagens da próteses implanto-suportadas (Misch, 2006).

Os implantes dentários são materiais inertes, aloplásticos, colocados na mandíbula e/ou maxila, para recuperação da função, substituindo a raiz natural de um ou mais dentes, quando da reabilitação oral. O constituinte mais comum é o titânio, mas existem materiais alternativos como as cerâmicas e o óxido de alumínio (desapareceram no final da década de 80). Por norma, os implantes endósseos possuem um revestimento que pode compreender o titânio pulverizado com plasma ou uma camada de hidroxiapatite, para melhorar a osteointegração a partir do momento da colocação (Pye, Lockhart, Dawson, Murray, & Smith, 2009).

Os implantes apresentam uma vasta lista de vantagens relativamente às próteses removíveis convencionais, tais como:

- Manutenção do osso e da dimensão vertical oclusal;
- Oclusão adequada;
- Recuperação da propriocepção;
- Aumento da estabilidade e retenção;
- Redução do tamanho da área chapeável e de selamento periférico.
- Manutenção dos músculos mastigadores e da mímica (Misch, 2006).

O termo “osteointegração” começou a ser usado no ano de 1969, quando Branemark observava um pedaço de titânio dentro do osso de um coelho, e que estava bem fixado e de difícil remoção. Após um ano de observação, Branemark verificou que não havia inflamação em redor do implante, e em 1971 foi introduzido o seu sistema de implantes (Alcoforado & Redinha, 2008) (Pye et al., 2009).

Na última década, os procedimentos em cirurgia oral aumentaram tanto em número como em variedade, especialmente os que se referem a implantologia e regeneração tecidual (Bratu, Karancsi, Bratu, & Steigmann, 2003).

Depois do implante colocado cirurgicamente no osso, dá-se início à osteointegração, considerada como “uma ligação direta, estrutural e funcional entre o osso vital e a superfície de titânio de um implante, capaz de suportar a carga funcional”. Este processo é possível, visto que a camada da superfície do implante (dióxido de titânio) é biocompatível, reativa e forma espontaneamente apatite de cálcio e fostafo. Além disto, esta camada atinge uma união com a superfície da gengiva, restringindo a entrada de microrganismos orais, ficando com uma interface semelhante à existência entre dente e gengiva (Pye et al., 2009).

Mesmo que a técnica cirúrgica seja a menos traumática possível, temos sempre de ter em consideração que vai ocorrer uma zona de necrose óssea. Esta zona vai ser posteriormente cicatrizar por três mecanismos possíveis:

- Remodelação com formação de tecido fibroso;
- Formação de sequestros ósseos;
- Cicatrização óssea, considerada a ideal (Alcoforado & Redinha, 2008).

Este último mecanismo é o ideal e, para que tal aconteça, são necessárias algumas células específicas como os osteócitos, osteoblastos e osteoclastos, uma vascularização adequada e a existência de um estímulo apropriado (Alcoforado & Redinha, 2008).

O implante consiste num complexo formado por duas a três porções: o implante, o pilar e a coroa. O pilar consiste numa peça intermédia entre o implante propriamente dito e a coroa, servindo como uma espécie de falso coto como na prótese fixa. A coroa é a porção visível do implante na cavidade oral (Ericsson, 2001).

Para um correto planeamento, alguns parâmetros têm de ser estudados. Como referido anteriormente, a elaboração de uma história clínica adequada e bem preenchida é fundamental para o sucesso de qualquer tratamento médico. Segundo Alcoforado (2008), temos sempre de avaliar o estado médico e psicológico (distúrbios emocionais ou depressivos devem ser considerados de lato risco) do doente, a existência ou não de motivação, a capacidade de controlo da placa bacteriana, fatores comportamentais (tabagismo), ter em consideração as expectativas do doente e avaliar a etiologia do edentulismo (Alcoforado & Redinha, 2008).

2. Desenvolvimento

Para a cirurgia de colocação de implantes, assim como em qualquer cirurgia, existem fatores de risco gerais que devem ser considerados. De seguida apresenta-se uma tabela, com todos aqueles que se consideram como aceitáveis, aqueles que o Médico Dentista tem de proceder com atenção especial e aqueles que representam perigo para o doente.

Tabela 9: Exemplos de fatores de risco gerais (Renouard & Rangert, 2012)

	Aceitável	Proceder com cuidado	Perigo
Exame geral			
	Enfarte antigo	Angina	Valvulopatias
		Osteoporose	Osteomalácia
		Insuficiência renal ou hepática	
		Tratamento anticoagulante	
	Maiores 18 anos	Paciente idoso	Menores 16 anos
		Gravidez	
		Alcoolismo e Tabagismo (+10 cigs. dia)	
Anamnese			
Neurose obsessiva			X
Exigências estéticas	Essenciais	Elevadas	Irreais
Disponibilidade	X		
Etiologia do edentulismo			
Cárie	X		
Traumatismo	X		
Doença periodontal		X	
Trauma oclusal		X	X
Exame extra-oral			
Linha do sorriso	Dentária	Gengival (alta)	
Exame intra-oral			
Abertura	3 dedos	2 dedos	
Higiene oral	Boa	Má	
Presença de abscessos, fístula, supuração			X
Exame funcional			
Bruxismo	Baixo	Moderado	Severo
Exame periodontal			
Gengivite	X		
Periodontite controlada		X	

2.5.1. Sucessos e falhas dos implantes

Vários critérios para a osteointegração bem-sucedida dos implantes têm sido propostos, mas a falta de mobilidade é de primordial importância como “perca” é apontada como a mais citada para a remoção da fixação do implante (Pye et al., 2009).

Seguidamente está representada uma tabela relativa aos graus de mobilidade clínica do implante

Tabela 10: Escala de mobilidade clínica do implante (Misch, 2006)

Escala	Descrição
0	Ausência de mobilidade clínica
1	Ligeiro movimento horizontal detetável
2	Mobilidade horizontal visível moderada, até 0,5mm
3	Mobilidade horizontal severa moderada, com mais de 0,5mm
4	Mobilidade horizontal visível, de moderado a severo, ou qualquer movimento vertical visível

Apesar das altas taxas de sucesso, a falha de fixação do implante pode acontecer e é definida como a inadequação do tecido hospedeiro para manter ou estabilizar a osteointegração”. Uma revisão sugeriu que 2% dos implantes não se osteointegraram após colocação. Usando uma meta-análise, as taxas de falha de implantes dentários de Branemark foram de 7,7% (excluindo enxertos ósseos), durante cinco anos. Curiosamente, a falha na maxila desdentada era aproximadamente três vezes maior, quando comparada com a mandíbula (Pye et al., 2009).

O processo de osteointegração está dependente de alguns fatores, como:

- Biocompatibilidade do implante;
- Desenho do implante;
- Características da superfície do implante;
- Condição do leito implantar (qualidade do osso, assim como a altura e largura óssea);
- Técnica de cirurgia utilizada pelo Médico Dentista deve ser a menos traumática possível;

2. Desenvolvimento

- Carga aplicada após a colocação do implante (Alcoforado & Redinha, 2008).

Acredita-se que um certo número do fracasso de implantes dentários precocemente tenha a ver com um duelo entre contaminação bacteriana e a inserção do implante (Ata-Ali, Ata-Ali, & Ata-Ali, 2014).

Nos dias de hoje o uso de antibióticos na cirurgia de implantes em pacientes saudáveis e a sua relação com taxas de sucesso ainda não estão bem documentados na literatura (Ata-Ali *et al.*, 2014).

Os sinais e sintomas que nos ajudam no diagnóstico do insucesso de um implante são:

- Mobilidade horizontal além de 0,5mm ou movimento vertical clinicamente observado, quando uma força inferior a 500g é aplicada;
- Perda óssea rápida e progressiva;
- Dor à percussão ou função;
- Exsudado contínuo e sem controlo, mesmo após tentativas de correção cirúrgica;
- Radiotransparência generalizada em redor do implante;
- Perda de mais de metade do osso que envolve o implante;
- Implantes mal inseridos na cirurgia e, conseqüentemente é impossível o posterior suporte protético (Misch, 2006).

Existem dois tipos de falhas de implantes, as precoces e as tardias. As falhas precoces ocorrem dentro do período de osteointegração. Durante o processo cirúrgico de inserção do implante e fase de osteointegração, vários fatores como o trauma cirúrgico excessivo, condicionamento da capacidade de cicatrização, aplicação de carga demasiado precoce sobre o implante ou infeção, podem levar à perda do implante, definindo-se como falha precoce. Por outro lado, após ocorrer a osteointegração do implante, fatores como a infeção marginal crónica progressiva ou a sobrecarga oclusal conjuntamente com as características do hospedeiro constituem os agentes etiológicos mais comuns da falha tardia dos implantes (Esposito, Hirsch, Lekholm, & Thomsen, 1998) (Pye *et al.*, 2009).

De entre as falhas tardias, a mais prevalente é a patologia peri-implantar, definida como uma reação inflamatória com perda de osso de suporte nos tecidos circundantes a um implante em função (Esposito *et al.*, 1998).

Durante a cirurgia existem fontes possíveis de contaminação bacteriana, tais como: instrumentos cirúrgicos, as luvas, o ar na sala de cirurgia, o ar expirado pelo paciente, saliva. Algumas infecções podem resultar em abscesso em redor do implante, eventualmente acompanhadas de fístula. O raio x apresenta uma radiotransparência em redor do implante, que não deve ser confundida com a cicatriz resultante da perfuração óssea demasiado apical (ilustração 4) (Quirynen, De Soete, & Van Steenberghe, 2002).

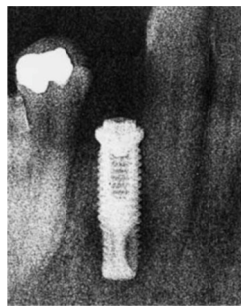


Ilustração 4: Radiotransparência em redor do implante (Quirynen, De Soete, & Van Steenberghe, 2002)

No estudo de Rory Nolan, os resultados apresentados mostraram que o uso de profilaxia antibiótica antes da cirurgia de implantes, resultava numa sobrevivência dos implantes em 100%, enquanto que quando não foram usados antibióticos, o valor desceu para os 82%. Ainda neste estudo, os cinco implantes que falharam (não mais que um em cada paciente), estavam no grupo medicado com placebo que, curiosamente colocaram mais que um implante no mesmo dia.

2.5.2. Peri-implantite

A peri-implantite é considerada um processo inflamatório que afeta os tecidos em redor do implante osteointegrado, em função, e que resulta numa perda de osso de suporte (Pye *et al.*, 2009).

Um número aproximado de doze milhões de implantes colocados anualmente, a doença peri-implantar, tem vindo a tornar-se numa complicação, comumente, difícil de resolver (Verdugo, Laksmama, & Uribarri, 2015).

A Federação Europeia de Periodontologia refere que apenas as bactérias são a causa de peri-implantites, com fatores de risco associados, como a má higiene oral, história de periodontite, diabetes ou tabagismo (Verdugo *et al.*, 2015).

Sinais de falha de um implante dentário são detetados clínica e radiograficamente, com um diagnóstico feito de forma semelhante da periodontite. Envolve a medição de parâmetros clínicos, como a perda de suporte ósseo, hemorragia à sondagem, índices de placa e gengival e mobilidade. Outras avaliações compreendem um raio x peri-implantar e uma amostra microbiológica (Alcoforado & Redinha, 2008) (Pye *et al.*, 2009). Assim, um implante fracassado vai apresentar mobilidade clínica, inflamação, hemorragia à sondagem, bolsas peri-implantares superiores a 4mm e a nível radiográfico poderá ser visível a sua encapsulação fibrosa ou apresentar perda óssea no terço apical. Um implante comprometido apresenta ausência de mobilidade clínica, inflamação, hemorragia à sondagem, bolsas peri-implantares superiores a 4mm e a nível radiográfico poderá ser visível perda de osso até ao terço médio do implante (Nobre, 2011).

Em casos de peri-implantites é frequente a presença de estirpes estafilocócicas e enterobactérias em proporções elevadas (Verdugo *et al.*, 2015).

A rutura de tecido peri implantar induzida pela ligação ao tecido sub-gengival, parece ter semelhanças microbianas com a periodontite, sugerindo que a peri-implantite é induzida pelos mesmos mecanismos que a periodontite. Também é possível que as bolsas mais profundas tenham favorecido este facto (Quirynen, De Soete, & Van Steenberghe, 2002).

A contaminação microbiana específica foi usada para afetar a osteogénese e o aumento da perda óssea tem sido associado à presença de anaeróbios específicos e do vírus Epstein-Barr na saliva (Verdugo *et al.*, 2015).

Os dados científicos existentes sugerem que o uso de antibióticos sistémicos para o tratamento da peri-implantite não vai ajudar a gerar resultados estáveis a longo prazo e podem permitir o crescimento excessivo de microrganismos causadores de superinfecções. Microrganismos como o *S. aureus* ou o vírus Epstein-Barr podem favorecer a conversão de um ecossistema normal num ecossistema alterado por regulação negativa da resposta imune inata local. Assim, é fundamental a identificação dos microrganismos oportunistas, para prevenir super-infeções. Se um antibiótico sistémico for mesmo necessário de ser administrado, um teste de suscetibilidade antimicrobiana deve ser realizado para os riscos poderem ser minimizados (Verdugo *et al.*, 2015).

Tabela 11: Dosagem antibiótica usada em casos de periimplantite (Bratu et al., 2003)

Preferência	Substância	Dosagem
1	Amoxicilina + Ácido clavulânico	2x875/125mg
2	Amoxicilina + Metronidazol	3x250mg
3	Metronidazol	2-3x400mg

Segundo Alcoforado (2008), em 1998 foi proposta terapêutica das lesões periimplantares designada de *Cumulative Interceptive Supportive Treatment (CIST)*, para ser realizada uma proposta terapêutica precisa de acordo com os dados clínicos disponíveis. Foram criados cinco atos terapêuticos:

- I. Limpeza mecânica e melhoria da higiene oral do paciente – remoção do tártaro com curetas de plástico, polimento com cúpula de borracha e pasta profilática;
- II. Bochechos com digluconato de clorhexidina (CHX) com concentrações que podem variar de 0,12 a 0,2%, irrigação da bolsa com o mesmo antisséptico a 0,2% e aplicação local de gel de CHX;
- III. Utilização de um antibiótico de acordo com o teste microbiológico, feito anteriormente;
- IV. Tratamento cirúrgico com técnicas recetivas ou regenerativas;
- V. Remoção do implante (Alcoforado & Redinha, 2008)

De seguida estão descritos parâmetros clínicos base para a decisão terapêutica a tomar.

Tabela 12: Parâmetros clínicos base para decisão terapêutica (Alcoforado & Redinha, 2008)

Índice de Placa	Hemorragia	Supuração	Profundidade de sondagem	Perda óssea	Terapêutica
+/-	-	-	< 4mm	-	I
+	+	-	< 4mm	-	I
+	+	+/-	4-5 mm	+/-	I + II
+	+	+/-	> 5mm	+	I + II + III
+	+	+/-	> 5mm	++	I + II + III + IV
+	+	+/-	> 5mm	+++	V

2.5.3. Antibioterapia em Implantologia

Os antibióticos têm sido usados depois da cirurgia de implantes para prevenir infecção bacteriana, quer local ou sistemicamente. Contudo, o potencial benefício da administração de antibióticos durante a colocação de implantes é um tema controverso. As autoridades de saúde têm vindo a reforçar a ideia de que as doses devem ser reduzidas, visto o seu uso abusivo provoca o aparecimento de estirpes bacterianas resistentes. Para além disso os pacientes também podem verificar efeitos adversos indesejáveis (Khalil, Hultin, & Fred, 2015).

Depois da realização de procedimentos como os descritos anteriormente, Médicos Dentistas vêem-se confrontados com complicações pós-operatórias, muitas delas causadas pelo uso inapropriado de antibióticos (Bratu *et al.*, 2003).

Segundo a investigação de Palmer (2000), há uma prescrição inapropriada de antibióticos na prática clínica de Médicos Dentistas (Palmer, Martin, Pealing, & Ireland, 2000).

É importante referir que em algumas situações, como por exemplo periodontite agressiva, é necessário o recurso à antibioterapia (Alcoforado & Redinha, 2008).

Já em 1985, num livro publicado por Branemark e seus colaboradores, faziam referência à administração de 2g de genoximetilpenicilina por via oral, uma hora antes da cirurgia de implantes (Alcoforado & Redinha, 2008).

A colocação de implantes é um procedimento cirúrgico invasivo que apresenta risco de bacteriémia e, por isso, a profilaxia é um tema bastante controverso, devido à sua capacidade ou não para reduzir infeções, perdas de implantes e complicações (Cepeda, Riano, Duran, & Gasca, 2012).

Segundo Alcoforado (2008), como a cirurgia de implantes ser um processo invasivo, é recomendada profilaxia antibiótica em pacientes que apresentem risco moderado e alto de endocardite bacteriana (Alcoforado & Redinha, 2008).

O fracasso de um implante passado pouco tempo após a sua colocação está associado com espécies de bactérias envolvidas, como *Streptococcus*, *coccus* gram positivos anaeróbios e bacilos gram negativos anaeróbios (Everts, Chambers, Murdoch, Rothwell, & Mckie, 2004).

Tabela 13: Agentes antibacterianos com efeitos pós-antibióticos $\geq 1,5h$ in vitro (Katzung *et al.*, 2014).

Contra <i>coccus gram</i> positivos	Contra <i>bacilos gram</i> negativos
Aminoglicosídeos	Aminoglicosídeos
Carbapenemos	Carbapenemos
Cefalosporinas	Cloranfenicol
Cloranfenicol	Quinolonas
Clindamicina	Tetraciclina
Macrólidos	
Penicilinas	
Quinolonas	
Sulfonamidas	

A associação de cardiologia americana (AHA) recomenda amoxicilina como primeira linha de tratamento devido à sua superior absorção e níveis séricos prolongados. Contudo, hoje em dia assistimos ao aumento de indivíduos com alergias à penicilina, sendo a clindamicina a outra alternativa. O uso de antibióticos na cirurgia de implantes é controverso, visto que reações adversas como diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal, reações de hipersensibilidade desde erupções cutâneas ou urticária até a alergias fatais podem acontecer (Bratu *et al.*, 2003).

De acordo com a associação dentária canadiana (CDA), “todos os procedimentos dentários em que existe quantidade de hemorragia significativa e/ou que existe exposição de tecidos potencialmente contaminados, requer-se profilaxia antibiótica”. Acrescentando ainda à AHA, a associação dentária americana (ADA) sugere que cirurgias orais complexas, incluindo colocação de implantes, beneficiariam da segurança da profilaxia antibiótica (Canadian Dental Association., 2014) (American Dental Association., 2016).

No estudo de Beatriz Cepeda, os autores demonstram que no seu estudo realizado em 2012, onde analisaram dois grupos, um que fez profilaxia antibiótica com 2g de amoxicilina antes da cirurgia e outro que tomou 500mg de amoxicilina durante os 7 dias após a cirurgia de 8 em 8 horas, que o primeiro grupo obteve melhores resultados para a prevenção de infecções pós-cirúrgicas. Tal facto foi demonstrado pela elaboração de um quadro hematológico para se verificar o número de leucócitos, neutrófilos e linfócitos. No artigo, em jeito de conclusão apontaram que não havia assim tanta diferença entre a profilaxia e o tratamento antimicrobiano na cirurgia de implantes,

quando a sua duração é inferior a três horas e são cumpridas todas as normas de biossegurança (Cepeda, Riano, Duran, & Gasca, 2012).

Também está comprovado que um bochecho de digluconato de clorohexidina (CHX) com concentrações que podem variar de 0,12 a 0,2%, é uma alternativa eficaz na redução de complicações infecciosas na cirurgia de implantes, não como medida de prevenção primária, mas como adjuvante (Alcoforado & Redinha, 2008). Outros fatores que afetam a taxa de sucesso dos implantes são o manuseamento intraoperatório, as aptidões do cirurgião em aplicar os princípios básicos de cirurgia e condições sanitárias e o estado geral médico do doente. O aumento do risco de infecção pós-operatória também pode advir de doenças sistêmicas (cardiovasculares, distúrbios endócrinos e/ou ósseos), consumo de álcool e tabaco por parte do doente, falta de osso alveolar, gravidez, assim como hábitos de higiene oral diminuídos (Bratu *et al.*, 2003).

Tabela 14. Avaliação dos fatores de risco pelo uso de antibióticos em implantologia (Bratu *et al.*, 2003)

Anamnese	Resultado possível
Alergias	Reações alérgicas
Gravidez	Distúrbios fetais
Lactação	Excreção no leite materno
Doença hepática	Risco de acumulação
Doença do aparelho digestivo	Absorção insuficiente
Doença renal	Dificuldade na eliminação do medicamento
Outros medicamentos	Interação medicamentosa

Há uma grande tendência para a administração de antibióticos antes da colocação de implantes, especialmente quando são colocados mais de dois, quando há casos de elevação do seio maxilar ou transposições do nervo, visto que são técnicas que envolvem grandes áreas de osso exposto e demoram algum tempo. Os pacientes que apresentam um risco mais elevado são os fumadores, diabéticos, que tenham ou tiveram endocardite, doentes hepáticos ou renais. De seguida são apresentados os antibióticos recomendados, juntamente com a posologia para se prescrever numa cirurgia de implantes (Bratu *et al.*, 2003).

Tabela 15: Dosagem de antibióticos para o uso preventivo na cirurgia de implantes (Bratu *et al.*, 2003)

Substância	Dosagem/dia
Penicilina - amoxicilina	3 x 0,5-1g
Cefalosporina - cefaclor	3 x 0,5g
Macrólido - Claritromicina	2 x 250mg
Lincosamina	3-4 x 300mg
Nitromidazol	2 x 500mg

Segundo o estudo de Bratu (2003), os autores referem a amoxicilina com ácido clavulânico como o antibiótico mais usado por eles na sua prática clínica.

Relativamente ao período após a cirurgia, se foi prescrito algum antibiótico, o paciente deverá seguir o protocolo instituído, regando a posologia, para que a colaboração do paciente seja máxima, visto que uma falha na toma pode acarretar danos graves para o doente. É importante referir também para efetuar bochechos bi-diários com CHX com concentrações que podem variar de 0,12 a 0,2%, num período máximo de 15 dias, já que o controlo mecânico da placa ser insuficiente (prescrever uma escova cirúrgica) (Alcoforado & Redinha, 2008).

Tabela 16: Regimes posológicos de profilaxia antibiótica indicados pela AHA

Situação	Agente antimicrobiano	Posologia para adulto (toma única 30 a 60 minutos antes do procedimento)	Posologia para criança (toma única 30 a 60 minutos antes do procedimento)
Pacientes não alérgicos à penicilina	Amoxicilina	2g	50mg/kg
Impossibilidade de toma por via oral	Ampicilina	2g IM ou IV	50mg/kg IM/ IV
	Cefazolina	1g IM ou IV	50mg/kg IM/ IV
Alergia à penicilina ou ampicilina oral	Cefalexina	2g	50mg/kg
	Clindamicina	600mg	20mg/kg
	Azitromicina	500mg	15mg/kg
Alergia à penicilina ou ampicilina e impossibilidade de toma por via oral	Cefazolina	1g IM ou IV	50mg/kg IM/ IV
	Clindamicina	600mg IM ou IV	20mg/kg IM/IV

Não há provas científicas adequadas para recomendar ou desencorajar o uso de antibióticos sistêmicos profiláticos para a prevenção de complicações e falhas dos implantes dentários (Esposito, Coulthard, Oliver, Thomsen, & Worthington, 2003).

3. Conclusões

A revisão bibliográfica em que consistiu este estudo permitiu em primeiro lugar perceber que ainda há muito pouca informação acerca dos malefícios da prescrição imponderada dos antibióticos. A prescrição de antibióticos acata bastante responsabilidade para o médico prescriptor, seja ele dentista ou não, pelos temas controversos ligados aos temas da antibioterapia e profilaxia. Numa primeira fase, e para que a prescrição seja a mais eficaz e rigorosa possível, o médico tem de possuir conhecimento científico, sólido e ter o cuidado das constantes atualizações que são propostas, quer pela ADA, AHA, DGS, quer por outras entidades devidamente reconhecidas.

Na medicina dentária deve-se afastar o máximo possível da prescrição empírica (embora muitas vezes praticada) e, assim, evitar desequilíbrios na microflora oral, o problema cada vez mais acentuado de resistências antibióticas e o aumento de reações adversas.

Após este trabalho, verifica-se claramente que a amoxicilina combinada com ácido clavulânico é o antibiótico mais prescrito por médicos dentistas, visto abranger a maioria das infeções da cavidade oral. Quando um paciente é alérgico à penicilina a prescrição normalmente passa pela clindamicina ou pelos macrólidos, como é o caso da azitromicina. O metronidazol é eficaz quando existem infeções predominantemente provocadas por microrganismos Gram negativos, como por exemplo na periodontite.

No caso de pacientes com peri-implantites, ainda não existe nenhum protocolo que seja eficaz para a inexistência de inflamação a longo prazo, e que as superinfeções associadas são um risco quando são tomados antibióticos de largo espectro em indivíduos imunocomprometidos. Assim, com este estudo fica claro que deveriam ser realizados mais estudos acerca deste tema, numa tentativa de que situações de peri-implantites sejam cada vez menos recorrentes.

Como possível desenvolvimento científico de toda a área da antibioterapia em medicina dentária e não só na implantologia, deveriam ser realizados muitos mais estudos controlados, com amostras de larga escala, com o objetivo primordial de elaborar guidelines cada vez mais fidedignas e, assim, diminuir ao máximo os erros na prescrição. Permitia assim trazer benefícios para o doente e segurança para o prescriptor.

Outra sugestão onde parece existir espaço alargado para evolução da eficácia na prescrição de antibióticos passa pela frequência obrigatória dos médicos dentistas em cursos de formação. Esta medida permitiria aos prescritores estarem atualizados sobre este tema e, assim, fazer com que as suas prescrições sejam mais individualizadas e centradas no doente, não apenas na doença.

4. Bibliografia

- Alcoforado, G., & Redinha, L. (2008). *Reabilitação com Implantes Endo-Ósseos*. Lidel.
- Allredge, B., Corelli, R., Ernst, M., Guglielmo, B., Jacobson, P., Kradjan, W., et al. (2013). *Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs* (Décima Edição ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Almeida, A. (2005). *Terapêutica Antibiótica das Infecções Orais*. Lisboa: Lidel.
- Association, A. H. (Outubro de 2016). *Guidelines for prophylaxis for dental procedures*. Obtido de AHA: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/CongenitalHeartDefects/TheImpactofCongenitalHeartDefects/Infective-Endocarditis_UCM_307108_Article.jsp#.V_0i5jIQ7Vo
- Association, C. D. (Fevereiro de 2014). CDA Position on Prevention of infective endocarditis.
- Ata-Ali, J., Ata-Ali, F., & Ata-Ali, F. (2014). Do antibiotics decrease implant failure and postoperative infections? A systematic review and meta-analysis. *Oral Maxillofacial Surgeons*.
- Avila, M., Ojcius, D., & Yilmaz, O. (Agosto de 2009). The Oral microbiota: living with a permanent guest. *DNA Cell Biol*.
- Barroso, H., Meliço Silvestre, A., & Taveira, N. (2014). *Microbiologia Médica* (Vol. I). Lidel.
- Bascones Martines, A., Urizar Aguirre, J., & Bermejo Fenoll, A. (Julho de 2005). Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones bacterianas odontogénicas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 363-376.
- Bratu, E. A., Karancsi, O., Bratu, C., & Steigmann, M. (2003). The use of antibiotics in dental implantology. *Journal of oral health and dental management*, 2-4.
- Caviglia, I., Techera, A., & Garcia, G. (2014). Antimicrobial therapies for odontogenic infections in children and adolescents. Literature review and clinical recommendations. *Journal of Oral Research*.
- Cepeda, B., Riano, O., Duran, G., & Gasca, I. (Janeiro de 2012). Profilaxia versus tratamiento antimicrobiano en pacientes sometidos a implantes orales. *Revista Colombiana de Cirugía*.

- Chisholm Burns, M., Schwinghammer, T., Wells, B., Malone, P., Jill, K., & Dipiro, J. (2010). *Pharmacotherapy - Principles & Practice* (Segunda Edição ed.). Mc Graw-Hill.
- Dar-Odeh, N., Abu-Hammad, O., Al-Omiri, M., Khraisat, A., & Shehabi, A. (Julho de 2010). Antibiotic prescribing practices by dentists: a review. *Therapeutics and clinical risk management*.
- DGS, N. (25 de Novembro de 2014). Prescrição de Antibióticos em Patologia Dentária.
- DGS, N. d. (16 de Dezembro de 2012). Profilaxia da Endocardite Bacteriana na Idade Pediátrica. p. 9.
- Ericsson, I. (2001). *Esthetic implant dentistry: soft and hard tissue management*. Quintessence Books.
- Esposito, M., Coulthard, P., Oliver, R., Thomsen, P., & Worthington, H. (2003). Antibiotics to prevent complications following dental implant treatment. *The Cochrane Database Syst Rev*.
- Esposito, M., Hirsch, J., Lekholm, U., & Thomsen, P. (1998). Biological factors contributing to failures of osteointegrated oral implants. (II). Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci*.
- Everts, R., Chambers, S., Murdoch, D., Rothwell, A., & Mckie, J. (2004). Successful antimicrobial therapy and implant retention for streptococcal infection of prosthetic joints. *ANZ J. surg*.
- Facklam, R. (2002). What happened to the strptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clinical Microbiology Reviews*.
- Faco, E. (2006). *Terapeutica Medicamentosa em Odontologia - antibióticos*. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araçatuba.
- Goodman, & Gilman's. (2011). *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Decima segunda Edição ed.). Nova Iorque: McGraw Hill.
- Guimaraes, S., Moura, D., & Soares da Silva, P. (2006). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas* (Quinta Edição ed.). Porto: Porto Editora.
- Gutierrez, J., Bagan, J., Bascones, A., Llamas, R., Llena, J., & Morales, A. (Março de 2006). Consensus document on the use of antibiotic prophylaxis in dental surgery and procedures. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*.
- INFARMED. (2006). *Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos* (Nona Edição ed.).

- Instituto Nacional de Saude Dr Ricardo Jorge. (21 de 02 de 2013). SNS. Obtido de INSA: <http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Paginas/AntibioticosResi.aspx>
- Katyayan, P., Katyayan, M., & Shah, R. (Outubro de 2012). Rehabilitative Considerations for Dental Implants in Diabetic Patient. *Indian Prosthodontic Society*.
- Katzung, B. G., Masters, S., & Trevor, A. (2014). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical.
- Khalil, D., Hultin, M., & Fred, L. (2015). Anttibiotic prescription patterns among Swedish dentists working with dental implant surgery: Adherence to recommendations. *Clin Oral Impl Res*.
- Liljemark, W., & Bloomquist, C. (1996). Human Oral Microbial Ecology and Dental Caries and Periodontal Diseases. *Rev Oral Biol Med*.
- Lockhart, P., Loven, B., Brennan, M., & Fox, P. (Abril de 2007). The evidence base for the efficacy of antibiotic prophylaxis in dental practice. *J Am Dent Assoc*.
- Marques, L. (2014). *Acerca do ciclo entero-hepático*. Obtido de <http://slideplayer.com.br/slide/44233/>
- Marsh, P., & Martin, M. (2009). *Oral Microbiology* (Quinta Edição ed.). Elsevier.
- Matesanz, P., Figuero, E., Gimenez, M., Aguilar, L., Llor, C., Prieto, J., et al. (Junho de 2005). Del conocimiento de la etiología bacteriana al tratamiento y la prevección de las infecciones más prevalentes en la comunidad: las infecciones odontológicas. *Rev Esp Quimioterap*.
- Misch, C. (2006). *Implantes Dentários Contemporâneos* (Segunda Edição ed.). Livraria Santos Editora.
- Nascimento, M., Gordan, V., Garvan, C., Browngardt, C., & Burne, R. (Abril de 2009). Correlations of oral bacterial arginine and urea catabolism with caries experience. *Oral Microbiol Immunol*.
- Nobre, M. A. (2011). *Fatores de risco para a incidência de patologia peri-implantar (tese de mestrado)*. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.
- Nolan, R., Kemmoona, M., Polyzois, I., & Claffey, N. (Dezembro de 2012). The influence of prophylactic antibiotic administration on post-operative morbidity in dental implant surgery. A prospective double blind randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*.
- Oliveira, J. (2012). *OdontoUP*. Obtido de <http://odontoup.com.br/farmacocinetica-absorcao-distribuicao-e-destino-das-drogas/>

- Palmer, N., Martin, M., Pealing, R., & Ireland, R. (2000). An analysis of antibiotic prescription from general dental practitioners in England. *J. Antimicrob. Chemother.*
- Poveda Roda, A., Bagan, J., Sanchis Bielsa, J., & Carbonell Pastor, E. (Maio de 2007). Antibiotic use in dental practice. A review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*
- Pye, A., Lockhart, D., Dawson, M., Murray, C., & Smith, A. (2009). A review of dental implants and infection. *Journal of Hospital Infection.*
- Quirynen, M., De Soete, M., & Van Steenberghe, D. (2002). Infectious risks for oral implants: a review of the literature. *Clinical Oral Implants Research.*
- Rang, H., Dale, M., Ritter, J., Flower, R., & Henderson, G. (2012). *Farmacologia* (Sétima Edição ed.). Elsevier.
- Renouard, F., & Rangert, B. (2012). *Fatores de Risco em Implantologia* (Segunda Edição ed.). Quintessence Editora.
- Siqueira, J., & Roças, I. (Novembro de 2009). Diversity of endodontic microbiota revisited. *J Dent Res.*
- Takahashi, N. (2015). Oral Microbiome Metabolism: From "Who are they?" to "What are they doing?". *Journal of Dental Research.*
- Theilade, E., Fejerskov, O., & Karring, T. (1982). Predominant cultivable microflora of human dental fissure plaque. *Infection and Immunity.*
- Verdugo, F., Laksmana, T., & Uribarri, A. (2015). Systemic antibiotics and the risk of superinfection in peri-implantitis. *Archives of Oral Biology.*
- Wilson, W., Taubert, K., Gewitz, M., Lockhart, P., Baddour, L., Levison, M., et al. (Janeiro de 2008). Prevention of infective endocarditis: Guidelines from American Heart Association. *JADA.*
- Winstanley, P., & Walley, T. (2002). *Medical Pharmacology* (Segunda Edição ed.). Churchill Livingstone.
- Yagiela, J. A., Dowd, F., Johnson, B., Mariotti, A., & Neidle, E. (2011). *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry* (Sexta Edição ed.). EUA: Elsevier.