



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ANTIBIOTERAPIA: UMA REVISÃO À APLICABILIDADE EM
MEDICINA DENTÁRIA**

Trabalho submetido por
Bernardo Jácome de Sousa Batalha Reis
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2017



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

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ANTIBIOTERAPIA: UMA REVISÃO À APLICABILIDADE EM
MEDICINA DENTÁRIA**

Trabalho submetido por
Bernardo Jácome de Sousa Batalha Reis
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Dr. Pedro Abecasis

outubro de 2017

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Pedro Abecasis por toda a ajuda e disponibilidade mostrada no desenvolvimento desta dissertação.

Aos meu pais e irmão por terem possibilitado a realização de um objetivo há muito pretendido e que acaba agora por se concretizar e também por todo o apoio que me deram durante todas as etapas da minha vida.

Aos meus grandes amigos dos Maristas, que estão desde sempre e para sempre e que também todos os dias me ajudaram em tudo o que necessitei.

Ao Hugo e ao Valter, que considero grandes amigos e que me irão acompanhar continuamente, como sempre fizeram até hoje.

Ao grupo de faculdade Let It, que demonstrou ser um grande grupo e que tenho a certeza que irei levar para a vida. Por isso ao Manso, Cláudia, Leo Marinho, Leo Limão, Pedrosa, Gorda, Tomás, Cambeta, Bitá e DS, um muito obrigado.

A todos os amigos que fiz na faculdade e que me acompanharam durante estes cinco anos que passaram, em especial ao Queiroga, Mónica, Cavacas, Tó, Grilo, André, Ana Ferro, Maria, Laura, Sotto, Ivo, Catarina, Inês, Rafas.

Ao grupo GSA, que partilharam comigo grandes momentos e deslocações incríveis, sendo amigos que ficarão para sempre.

Por fim a todas as pessoas da minha família, um muito obrigado.

RESUMO

Em Medicina Dentária, a terapia antibiótica está baseada, em grande parte, na prescrição empírica e na experiência do clínico em receitar antibióticos. No entanto, muitas vezes não é necessária a aplicação de fármacos antimicrobianos, mas apenas procedimentos clínicos que são suficientes para a resolução do problema em causa.

A prescrição desmesurada e desadequada acarreta alguns perigos e consequências, como as resistências que determinadas estirpes desenvolvem a este tipo de fármacos, bem como um número crescente de reações alérgicas aos demais compostos escolhidos para a terapêutica.

Torna-se então necessária alguma contenção e perícia na avaliação dos quadros clínicos que necessitem de medicação com antibióticos para a sua resolução.

Existe portanto um variado leque de agentes antimicrobianos, com diferentes propriedades e indicações que devem ser tidas em conta na abordagem terapêutica ao paciente com o intuito de obter o melhor desfecho clínico possível, sem comprometer as gerações vindouras.

Palavras-chave: antibióticos; mecanismos de ação; profilaxia antibiótica; resistência bacteriana; medicina dentária.

ABSTRACT

In dental medicine, antibiotic therapy is based on, for the most part, in empirical prescription and professional experience. Often, however antibiotic prescription is not necessary, rather clinical procedures to solve the potential problem at hand.

The unmeasured and inadequate prescription is dangerous and involves consequences, such as, the creation of resistance by certain strains of bacteria and allergic reactions to the components of these drugs.

It is therefore necessary some kind of control and knowledge in the assessment of the clinical situations that require antibiotic therapy.

There is a very significant variety of antibiotic agents available, each with different properties and indications, which should all be taken into account at the moment of prescription. All in order to obtain the best possible outcome and specially without compromising future generations.

Keywords: antibiotics; mechanism of action; antibiotic profilaxis; bacterial resistance; dentistry.

Índice Geral

I.	INTRODUÇÃO.....	11
II.	DESENVOLVIMENTO.....	13
1.	Antibióticos: o que são?	13
1.1	Papel dos antibióticos - indicação terapêutica vs. indicação profilática.....	14
1.1.1	Terapia profilática.....	15
1.1.2	Terapia pré-emptiva.....	16
1.1.3	Terapia empírica.....	16
1.1.4	Terapia definitiva.....	16
1.1.5	Terapia supressiva	17
1.2	Características do antibiótico ideal.....	17
1.3	Fármacos etiotrópicos vs fármacos organotrópicos;	18
1.4	Fatores a ter em conta ao selecionar o antibiótico a usar na terapêutica	19
1.5	Ação bactericida vs. ação bacteriostática	20
1.6	Sensibilidade das bactérias aos antibacterianos.....	21
1.7	Efeito pós-antibiótico	21
1.8	Parede celular bacteriana	22
2.	Classificação dos Antibióticos	25
2.1	Quanto ao grupo farmacológico	25
2.1.1	β -lactâmicos.....	25
2.1.2	Tetraciclinas.....	34
2.1.3	Macrólidos	38
2.1.4	Quinolonas.....	44
2.1.5	Metronidazole.....	48
2.1.6	Clindamicina.....	49
2.1.7	Aminoglicosídeos	50
2.1.8	Sulfonamidas	53
3.	Aplicabilidade em Medicina Dentária	55
3.1	Indicação de antibioterapia em patologia dentária	56
3.2	Profilaxia da endocardite bacteriana.....	59
3.2.1	Causas da endocardite	61
3.2.2	Estado atual da prescrição	61

3.3	Considerações práticas no dia-a-dia da prescrição de antibióticos em Medicina Dentária	64
III.	CONCLUSÃO.....	69
IV.	BIBLIOGRAFIA	71

Índice de Figuras

Figura 1 - Progressão da doença e tipo de terapia.	15
Figura 2 - Parede celular de bactérias gram-positivas.....	23
Figura 3 - Parede celular de bactérias gram-negativas.....	24
Figura 4 - Estrutura química da cadeia lateral da amoxicilina..	29
Figura 5 - Estrutura química das cefalosporinas.	30
Figura 6 - Locais de ação das tetraciclinas.....	36
Figura 7 - Estrutura química da eritromicina.	41
Figura 8 - Estrutura química da claritromicina.....	42
Figura 9 - Estrutura química da azitromicina.....	43
Figura 10 - Estrutura química da ciprofloxacina.	45
Figura 11 - Efeitos adversos das quinolonas.	47
Figura 12 - Mecanismo de ação dos aminoglicosídeos.....	51
Figura 13 - Estrutura química básica das sulfonamidas.	53
Figura 14 – Evolução da endocardite bacteriana.....	60
Figura 15 - Procedimentos dentários e a necessidade de profilaxia antibiótica para a endocardite bacteriana.....	63

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Diferentes categorias de penicilinas.....	27
Tabela 2 - Diferentes gerações de cefalosporinas.....	31
Tabela 3 - Diferentes grupos de macrólidos.....	39
Tabela 4 - Natureza dos aminoglicosídeos.....	50
Tabela 5 - Indicações de antibioterapia em medicina dentária.....	57
Tabela 6 - Terapêutica para diversas patologias em Medicina Dentária.....	59
Tabela 7 - Uso de antibióticos durante a gravidez.....	68

Lista de abreviaturas

AHA – *American Heart Association*

CBM – Concentração Bactericida Mínima

CIM – Concentração Inibitória Mínima

DGS – Direção Geral de Saúde

ETNB – Endocardite Trombótica Não-bacteriana

FDA – *Food and Drug Administration*

INR – Razão Normalizada Internacional

PABA – Ácido parabenzóico

PBP's – *Penicilin Binding Protein*

SIDA – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

SSS – Sinais e sintomas sistêmicos

I. INTRODUÇÃO

Desde há muito tempo que diversos termos são usados para designar o efeito produzido de determinados compostos sobre microorganismos indutores de doença. Termos como desinfetante, antimicrobiano e antibiótico, usavam-se indiscriminadamente para então classificar o tipo de produtos capazes de destruir microorganismos lesivos para o Homem (Leekha, Terrell & Edson, 2011).

Aproximadamente há 2400 anos, surgiu a noção de que através de produtos de corpos em decomposição, assim como de moléculas existentes em lagos pantanosos, os “miasmas”, que sendo posteriormente transportados pelo vento e pelo ar, eram capazes de induzir epidemias prejudiciais aos seres humanos (Guimarães, Moura, & Silva, 2006).

Já perto do ano 1400, com a peste negra, criaram-se numerosos produtos “anti-miasmáticos” que se acreditava serem capazes de suprimir e erradicar os “miasmas” causadores da epidemia. Estes artigos surgiram com base na necessidade, mas que depressa se demonstraram como não tendo qualquer efeito terapêutico comprovado (Guimarães *et al.*, 2006).

Próximo de 1540, foi proposto em Verona, por Fracastro, que estas partículas (os “miasmas”) consistiam em material vivo capaz de se multiplicar e de propagar através do ar, encaminhando-se para a verdadeira ideia do que eram bactérias e doenças causadas por microorganismos (Guimarães *et al.*, 2006).

Pasteur, em 1861, comprovou que através da ferverura das soluções de sacarose e urina não ocorria a fermentação das mesmas, desde que estas fossem cuidadosamente protegidas do ar, criando assim o conceito de esterilização com recurso ao calor (pasteurização) (Guimarães *et al.*, 2006).

Foi apenas com Pasteur que se associou a causa da doença a algum tipo de organismo, invisível ao olho humano sem ajuda de qualquer instrumento, criando assim uma teoria que relacionava a presença de microorganismos e o desenvolvimento de patologias infecciosas no ser humano (Cabrera-Perez, Badovinac, & Griffith, 2017).

Por esta mesma altura, Koch conseguiu a identificação da primeira bactéria alguma vez conhecida, o bacilo do carbúnculo, logo seguida pela descoberta do bacilo da tuberculose. Com o desenvolvimento da ciência e juntamente com cada vez mais descobertas significativas nesta área, começava então a época da bacteriologia e das doenças infeto-contagiosas (Cabrera-Perez *et al.*, 2017; Guimarães *et al.*, 2006).

Alexander Fleming, em 1928, enquanto fazia culturas bacterianas reparou que uma delas se encontrava contaminada por um fungo do género *Penicillium*. No entanto essa não foi a única descoberta efetuada por Fleming, uma vez que, na zona circundante ao fungo notou a ausência de multiplicação da bactéria em estudo. Depressa fez novas culturas, mas desta vez, culturas do fungo invasor que tinha encontrado nas culturas antigas e descobriu uma substância antibacteriana que o mesmo produzia, designando-a penicilina. Posteriormente a isto, em Oxford, esta substância foi produzida em grande escala e estudadas as suas propriedades antibacterianas por Florey e Chain (Kong, Schneper, & Mathee, 2010; Rang, Dale, Ritter, Flower, & Henderson, 2012).

A partir de 1909, o medico bacteriologista Ehrlich e os seus colegas de trabalho descobriram a aplicabilidade de combinações de arsénio para o tratamento de infeções no Homem causadas pela bactéria *Treponema pallidum*, responsável pela sífilis (Guimarães *et al.*, 2006).

Durante os 50 últimos anos do século XX, muito se desenvolveu e aprimorou o conhecimento acerca dos agentes infecciosos e de respetivamente maneiras de os combater, tendo como principal objetivo o melhoramento da saúde e higiene humana (Guimarães *et al.*, 2006).

O que antigamente se tinha como doenças infecciosas que dizimavam populações, hoje através do uso dos antibióticos, obtiveram-se maneiras de proporcionar uma cura que transforma patologias letais em patologias relativamente fáceis de tratar (Katzung & Trevor, 2015).

II. DESENVOLVIMENTO

1. Antibióticos: o que são?

Os agentes antimicrobianos, onde os antibióticos se encontram incluídos, têm como função eliminar ou inibir o crescimento de microorganismos, sejam eles bactérias, vírus, fungos ou parasitas, surgindo então os antibióticos, anti-virais, anti-fúngicos e anti-parasitários respectivamente (Chabner & Knollmann, 2011).

Recorrendo à gênese da palavra antibiótico, verificamos que é composta pelo prefixo “anti” e pela palavra grega *bios*. O prefixo “anti” é utilizado quando queremos referir-nos a algo contrário, oposto. Já a palavra *bios* significa vida. Agregando as duas, obtém-se então que antibiótico significa uma oposição à vida, que não permite a sua existência (Chabner & Knollmann, 2011).

Antibiótico é uma substância química, produzida por microorganismos vivos (natural), podendo, no entanto, ser modificada pelo Homem (semissintético). É usada para o controlo de infeções bacterianas através da inibição do crescimento ou morte de microorganismos (bactérias) patológicos para o hospedeiro (Chabner & Knollmann, 2011; Walsh, 2003).

É importante salientar ainda que nem todas as bactérias existentes no nosso organismo são responsáveis pelo desenvolvimento de uma infeção. Isto é, existem bactérias, designadas comensais, que vivem dentro do organismo sem causar qualquer processo patológico sendo que cerca de 90% das células constituintes do nosso corpo são células procariotas. No entanto não significa que, em situações de imunossupressão ou movimentação dessas bactérias para outro lugar do organismo, não possam desencadear um quadro infeccioso (Kester, Karpa, & Vrana, 2012; Rang *et al.*, 2012).

Estes fármacos atuam com base nas diferenças fisiológicas e anatómicas entre os mamíferos e os procariotas (grupo onde se incluem as bactérias), focando assim a sua ação em locais e processos biológicos específicos das bactérias. A eliminação/inibição do crescimento destes microorganismos é realizada seletivamente, isto é, é apenas nociva para a bactéria, tendo por isso uma ação direta mínima no hospedeiro (Kester *et al.*, 2012; Rang *et al.*, 2012).

Apenas é possível conseguir uma boa seletividade tóxica contra os microorganismos patogênicos se conhecermos eximamente as diferenças fundamentais entre o hospedeiro e o agente infeccioso invasor. Adicionalmente, o antibiótico e a terapêutica antibacteriana têm como objetivo ajudar as defesas naturais do corpo humano a eliminar a infecção da área afetada, mantendo-se sempre uma concentração ideal de fármaco no local da infecção para sinergicamente atuar com as defesas do hospedeiro (Rang *et al.*, 2012; Yagiela, Dowd, Johnson, Mariotti, & Neidle, 2011).

1.1 Papel dos antibióticos - indicação terapêutica vs. indicação profilática

Aquando da exposição do hospedeiro a um microorganismo infeccioso, diversos processos podem acontecer. Idealmente, o hospedeiro consegue eliminar o agente responsável pela infecção através do seu sistema imunitário, sem que ainda tenha sofrido qualquer dano. Contrariamente à total eliminação do agente causal, este pode disfarçar-se dentro das células do hospedeiro, confundindo-o e ficando latente até ocorrer um quadro de imunossupressão do indivíduo infetado, altura essa em que reaparece e se multiplica, provocando posteriormente uma situação infecciosa (Chabner & Knollmann, 2011).

Pode ainda por outro lado, conseguir ultrapassar o sistema imunitário do hospedeiro, causando assim um quadro patológico de doença, devido à infecção instalada (Chabner & Knollmann, 2011).

Para uma correta aplicação da terapia antibiótica em cada situação, é fundamental perceber e identificar quando ocorreu a exposição ao agente causal infeccioso e em que etapa da progressão da infecção se encontra (Chabner & Knollmann, 2011).

Por isso surgem então diversos tipos de terapia a aplicar, consoante o grau de desenvolvimento do processo infeccioso: terapia profilática, pré-emptiva, empírica, definitiva e por fim supressiva (Chabner & Knollmann, 2011).

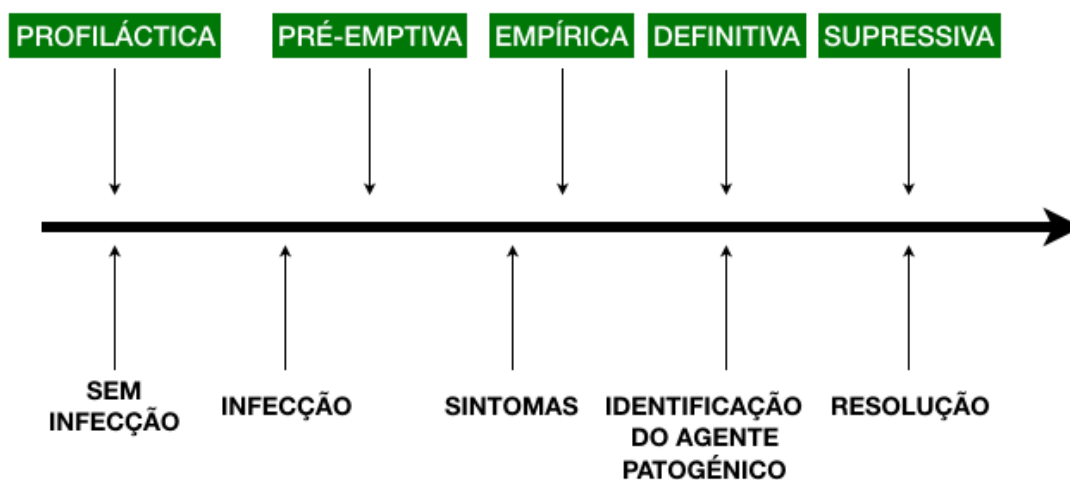


Figura 1 - Progressão da doença e tipo de terapia. (Adaptado de Chabner & Knollmann, 2011).

1.1.1 Terapia profilática

Aplica-se a terapia profilática num estado onde ainda não existe infeção instalada, sendo por isso designada uma terapia preventiva. É também usada em casos específicos onde existe um risco acrescido de desenvolvimento de certas patologias em pacientes com determinadas características, devido à exposição a um ou mais agentes infecciosos capazes de causar doença (Chabner & Knollmann, 2011).

Para além disso, este tipo de terapêutica tem adicionalmente como objetivo a prevenção de desenvolvimento de doença em pacientes onde já houve exposição ao agente infeccioso mas que ainda não ocorreu infeção, onde mais uma vez se pretende evitar o desenvolvimento de uma doença potencialmente perigosa. Como exemplo disso, temos os casos onde se pretende prevenir a infeção de uma ferida após um procedimento cirúrgico (Chabner & Knollmann, 2011).

Geralmente as pessoas que maioritariamente necessitam de profilaxia antibiótica são aquelas pertencentes a grupos de risco, como os doentes imunossuprimidos por exemplo (Chabner & Knollmann, 2011).

Consegue-se este efeito profilático, normal e idealmente, através de uma dose única de um antimicrobiano específico para o grupo de microorganismos mais provável de infetar o paciente em determinada situação (Chabner & Knollmann, 2011).

1.1.2 Terapia pré-emptiva

Este tipo de terapia aplica-se quando já existe uma confirmação laboratorial ou outro teste que indica que estamos perante um paciente que já se encontra infetado, mas que no entanto se encontra num estado assintomático (N. Singh, 2001).

Tem como principal objetivo a terapia alvo de um determinado grupo de risco, durante um período de tempo curto e definido, de maneira a que o paciente não evolua para um quadro sintomático (terapia pré-sintomática) e a infeção seja eliminada (N. Singh, 2001).

1.1.3 Terapia empírica

Relativamente à terapia empírica, esta baseia-se na aplicação empírica de um ou mais antibióticos de largo espectro para que seja coberto todo o tipo de microrganismos potencialmente causadores da infeção. Nesta fase o paciente já se encontra sintomático, com a infeção plenamente estabelecida (Leekha *et al.*, 2011).

Aplica-se este tipo de terapia uma vez que ainda não se obteve a confirmação dos resultados laboratoriais da cultura bacteriana e dos teste de suscetibilidade bacteriana que irão informar da(s) estirpe(s) bacteriana(s) envolvida(s) na infeção em causa (Leekha *et al.*, 2011).

Este tipo de terapia empírica apresenta resultados satisfatórios quando existe uma grande probabilidade de certeza na determinação do agente patogénico principal responsável pela infeção a tratar. Por outro lado não se verifica eficaz no tratamento de infeções cujo microorganismo causador não seja tão previsivelmente definido (Yagiela *et al.*, 2011).

1.1.4 Terapia definitiva

Quando já temos a estirpe bacteriana causadora do estágio infeccioso isolada e após os testes de suscetibilidade antibacteriana efetuados, obtemos então o antibiótico ideal a usar para erradicar totalmente a infeção. Este antibiótico escolhido terá normalmente um espectro de ação mais estreito do que o usado na terapia empírica anteriormente (Chabner & Knollmann, 2011; Leekha *et al.*, 2011).

O ideal será aplicar uma monoterapia antibacteriana, isto é usar apenas um tipo de fármaco em vez de uma conjugação de dois ou mais antibióticos. Assim, evita-se a toxicidade aumentada pela junção dos dois fármacos, bem como a seleção de bactérias resistentes à antibioterapia (Chabner & Knollmann, 2011).

Relativamente à dosagem do agente antimicrobiano esta deverá ser com as doses adequadas e com os intervalos entre tomas espaçados corretamente, sendo isto crucial para minimizar a toxicidade do fármaco, bem como maximizar o seu efeito terapêutico, tendo em conta que a terapia deve ser o mais curta e incisiva possível (Chabner & Knollmann, 2011).

1.1.5 Terapia supressiva

Esta modalidade terapêutica corresponde à continuação da terapia anteriormente aplicada, no entanto em doses menores, uma vez que a infeção já se encontra controlada, mas não totalmente erradicada. Isto acontece quando a causa/local de entrada da infeção ainda está presente (Chabner & Knollmann, 2011).

Nos casos de doentes imunossuprimidos ou recentemente transplantados, ou em pacientes onde a ferida cirúrgica ainda se encontra por cicatrizar completamente e há o risco de nova colonização bacteriana, aplica-se este tipo de terapia supressiva (Chabner & Knollmann, 2011).

Por outro lado, é necessário ter em atenção que os riscos de efeitos de toxicidade e de resistência bacteriana ao fármaco em utilização se encontram muito presentes (Leekha *et al.*, 2011).

1.2 Características do antibiótico ideal

O antibiótico considerado ideal é aquele que consegue combater a infeção causada por bactérias nocivas, quer elimine ou limite o crescimento bacteriano, sem causar qualquer efeito adverso ou secundário ao hospedeiro, assim como sem qualquer indício de toxicidade. Tudo isto independentemente do local da infeção e sem afetar a flora comensal do hospedeiro (S. B. Singh, Young, & Silver, 2017).

Pretende-se ainda um fármaco com muito baixa probabilidade de que os seres patogénicos desenvolvam qualquer tipo de resistência que seja usada em seu benefício (S. B. Singh *et al.*, 2017).

Para que isto aconteça teria de existir um composto que tivesse um excelente conjunto de características de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, que o tornasse o mais inócuo e eficaz possível para o hospedeiro. Seria aconselhado ter também uma larga janela terapêutica juntamente com a administração de uma baixa dosagem, uma vez que quanto maior for a janela terapêutica menor será o risco de toxicidade (S. B. Singh *et al.*, 2017).

Relativamente ao local de infeção, o fármaco apresenta maior dificuldade em penetrar zonas de grande densidade populacional bacteriana onde existe um diminuído pH, menor atividade fagocitária e também uma superior presença de β -lactamases ativas. Por isso torna-se imperativo, quando possível, a diminuição ativa desta massa bacteriana através da incisão e drenagem do local infetado, com objetivo de diminuir o número de bactérias mas também de ajudar o antibiótico a atingir o local de infeção (Yagiela *et al.*, 2011).

Para a obtenção de um antibiótico ideal seria ainda importante que este apresentasse uma baixa ligação a proteínas plasmáticas, uma vez que apenas a fração livre consegue atravessar e penetrar através das membranas e barreiras até à zona onde iria efetuar a sua ação (Yagiela *et al.*, 2011).

1.3 Fármacos etiotrópicos vs fármacos organotrópicos;

Existem dois grandes tipos de fármacos no que diz respeito ao foco da sua atuação, os fármacos organotrópicos e os etiotrópicos (Guimarães *et al.*, 2006).

Nos fármacos organotrópicos o efeito resultante da sua administração corresponde a uma ação direta sobre o organismo do indivíduo. Já no caso dos fármacos etiotrópicos a ação do medicamento é direcionada para os microorganismos patogénicos cuja presença está a ser prejudicial ao correto funcionamento do organismo (Guimarães *et al.*, 2006).

Na eventualidade da ocorrência, durante a utilização de fármacos cuja tipologia é etiotrópico, de algum efeito sobre o hospedeiro, este efeito deverá ser considerado como um efeito adverso, devido ao explicado no parágrafo anterior. No entanto por vezes esses efeitos adversos podem também, em raras exceções, ser benéficos complementando a sua ação etiotrópica (Guimarães *et al.*, 2006).

Fazendo os antibióticos parte integrante do grupo farmacológico dos antimicrobianos, apresentam então uma ação etiotrópica, ação essa, característica deste grupo (Guimarães *et al.*, 2006).

1.4 Fatores a ter em conta ao selecionar o antibiótico a usar na terapêutica

Deverá ter-se em conta diversos fatores para a tomada de decisão na escolha ideal do fármaco a usar em cada caso específico. Em pacientes onde existem determinadas debilidades no funcionamento do organismo, para evitar quadros de toxicidade, alergias ou até mesmo escolha incorreta do antibiótico a tomar, é necessário a ponderação de alguns pontos (Wecker, Crespo, Dunaway, Faingold, & Watts, 2010):

- ⇒ Idade: Pacientes a partir de uma determinada idade, apresentam uma necessidade de que sejam adequadas as dosagens do antibiótico a ser ministrado, uma vez que as funções renal e hepática poderão estar comprometidas ou diminuídas. Adicionalmente, deverá ser tido em conta que existem diferenças nos processos metabólicos e fisiológicos de pacientes de idades diferentes, mais novos ou mais velhos, como por exemplo no caso das tetraciclina que se ligam irreversivelmente aos dentes e ossos em desenvolvimento, ou o pH das secreções estomacais que também se encontra alterado em, neste caso, pacientes de idade avançada.
- ⇒ Função renal: a maior parte dos antibióticos são excretados/eliminados do organismo através de secreção glomerular ativa, fazendo com que assim seja necessário um ajuste na dosagem do fármaco de maneira a não ocorrer uma sobrecarga do órgão, ou uma deficiente eliminação que resulte em ototoxicidade ou neurotoxicidade por acumulação do mesmo.

- ⇒ Função hepática: existem por outro lado, antimicrobianos que são metabolizados no fígado, como por exemplo a eritromicina, a claritromicina, o cloranfenicol, entre outros. Torna-se então imperativo o ajuste da dosagem em pacientes com função hepática comprometida, de maneira a evitar riscos de toxicidade.
- ⇒ Gravidez e aleitamento: relativamente à passagem placentária de fármacos, quase todos os antibióticos passam esta barreira e podem por isso, atingir o feto. O período onde se verifica maior efeito teratogénico destes compostos é no primeiro trimestre de gestação, altura essa em que se exige uma maior necessidade de atenção na escolha do fármaco para a terapêutica. Quanto ao aleitamento, muitos antibióticos são excretados no leite materno, o que pode causar futuras alergias ou alteração na microflora oral do recém-nascido.
- ⇒ Defesas do hospedeiro: quando o paciente se apresenta imunocomprometido ou com as defesas em baixo, deverá ser usado preferencialmente um fármaco bactericida, uma vez que os antibióticos com propriedades bacteriostáticas se verificam ineficazes.

1.5 Ação bactericida vs. ação bacteriostática

Quando é referida a classificação relativamente ao tipo de atividade antimicrobiana podemos dividir os antibióticos em dois grandes grupos: os fármacos com ação bactericida e no outro grupo os bacteriostáticos (Leekha *et al.*, 2011).

Os medicamentos bactericidas têm como função a eliminação total do microorganismo ao qual se dirigem, ou seja a inviabilidade do mesmo através da morte celular (Pankey & Sabath, 2004).

De outro modo, os compostos bacteriostáticos inibem o crescimento e multiplicação do microorganismo, sem no entanto provocar a sua morte (Leekha *et al.*, 2011).

Embora exista esta diferença entre os dois grupos em cima descritos, esta diferenciação não se verifica tão rígida assim, uma vez que um determinado composto

bactericida pode por vezes em certas condições agir como bacteriostático e vice-versa (Pankey & Sabath, 2004).

1.6 Sensibilidade das bactérias aos antibacterianos

É possível determinar a sensibilidade de um grupo bacteriano a um agente antibiótico através do cultivo da bactéria em estudo e da adição do fármaco antimicrobiano à mesma cultura (Andrews, 2001).

Estas concentrações de fármaco vão sendo gradualmente aumentadas até se observar a inibição do crescimento bacteriano. À quantidade inferior de fármaco aplicada que inibe o crescimento bacteriano designa-se concentração inibitória mínima (CIM) (Andrews, 2001).

Adicionalmente, existe ainda a concentração bactericida mínima (CBM), que corresponde à mais baixa concentração de antimicrobiano aplicada que verifica a completa destruição do microorganismo, ou por outras palavras, a concentração que permite a viabilidade de menos de 0,1% do inóculo (Yagiela *et al.*, 2011).

Estes valores apresentam algumas limitações no que concerne à interpretação dos mesmos, uma vez que a concentração de bactérias presente na cultura em estudo não corresponde à presente *in vivo*, no local da infeção (consideravelmente superior a concentração *in vivo*). Para além disso, as condições dadas em laboratório ao inóculo podem muitas vezes não corresponder às condições reais *in vivo* (Yagiela *et al.*, 2011).

1.7 Efeito pós-antibiótico

Em farmacodinâmica, o efeito pós-antibiótico corresponde ao intervalo em que, após completa remoção do agente antimicrobiano, continua a verificar-se um atraso/inibição no crescimento das bactérias sobreviventes até retomar os níveis normais (Athamna, Athamna, Medlej, Bast, & Rubinstein, 2004).

A duração deste efeito é condicionado por diversos parâmetros como o tipo de estirpe bacteriana a ser estudado, o grupo de antibiótico e a concentração a que é administrado, mas também pelas características do meio envolvente (Athamna *et al.*, 2004).

Os fármacos antimicrobianos exercem distintas consequências no crescimento bacteriano, entre elas o atraso na recuperação de atividade enzimática e de outras proteínas, alterações no metabolismo, morfologia e crescimento celular e também na sua aumentada suscetibilidade de sofrer fagocitose (MacKenzie & Gould, 1993).

Estima-se que o mecanismo responsável pelo efeito pós-antibiótico consista, entre outros, na persistência da ligação do composto antibiótico ao seu local de ação, ou seja o tempo que o fármaco demora a libertar-se do seu local de ação mesmo após a concentração do fármaco no plasma ser inferior à concentração inibitória mínima. Por outro lado, outro mecanismo será a necessidade de tempo da bactéria para a síntese de novas enzimas, ou então para recuperar de danos sofridos que não se verificaram letais para o microorganismo bacteriano (MacKenzie & Gould, 1993; Yagiela *et al.*, 2011).

1.8 Parede celular bacteriana

Os seres procariotas, englobam entre outros o grupo das bactérias, grupo esse formado normalmente por seres unicelulares.

Estes organismos apresentam um revestimento externo, do qual faz parte a parede bacteriana. A parede bacteriana presente nestas bactérias corresponde a uma camada muito espessa e rígida (50 a 800 nanómetros). Tem como principais funções dar forma a bactéria e impedir que a célula sofra lise celular quando esta se encontra presente em meios hipotónicos (Guimarães *et al.*, 2006; Liu & Breukink, 2016).

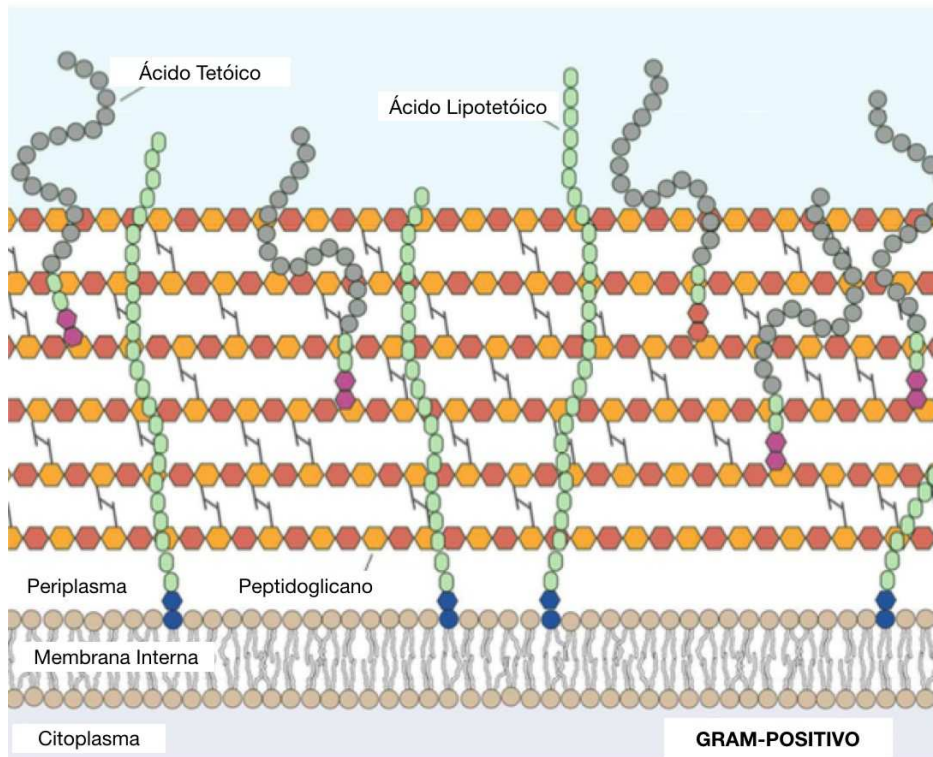


Figura 2 - Parede celular de bactérias gram-positivas. Adaptado de (Auer & Weibel, 2017).

Um meio marcadamente hipotônico, devido à grande diferença de concentrações dentro e fora da célula, exigiria uma passagem de água de um meio para o outro de acordo com o gradiente de concentração. No entanto esta tendência é contrariada precisamente pela existência da parede celular rígida, que impõe um limite à mudança conformacional da bactéria (Egan, Cleverley, Peters, Lewis, & Vollmer, 2017; Guimarães *et al.*, 2006).

As bactérias Gram-negativas possuem uma parede menos espessa do que as gram-positivas, bem como menos ligações peptídicas entre as suas cadeias lineares. É possível que por vezes exista apenas uma destas cadeias com as suas ligações peptídicas respetivas. Algumas bactérias podem ainda apresentar uma cápsula a revesti-las, que sendo rígida confere proteção contra a fagocitose (Egan *et al.*, 2017).

Para além da cápsula e da parede bacteriana, as células procariotas têm na sua constituição uma membrana plasmática de pequena espessura (5 a 20 nanómetros), que por isso demonstra limitada resistência mecânica. A sua estrutura geral é em muito parecida à da membrana plasmática das células eucariotas, com uma grande diferença no entanto, esta apresenta total ausência de colesterol (Guimarães *et al.*, 2006).

Na membrana da célula bacteriana é possível encontrar ainda inúmeras enzimas que intervêm no metabolismo geral da célula, assim como um sistema de citocromos que, em certas particularidades, apresentam uma ação muito semelhante à das mitocôndrias nas células de natureza eucariota. Nas bactérias gram-negativas observa-se ainda, adicionalmente à membrana interna, uma membrana externa, que recobre a parede celular. Justamente como nos eucariotas, a membrana externa é constituída por uma camada lipídica dupla, onde se encontram espaçadamente inseridas macromoléculas proteicas (Egan *et al.*, 2017).

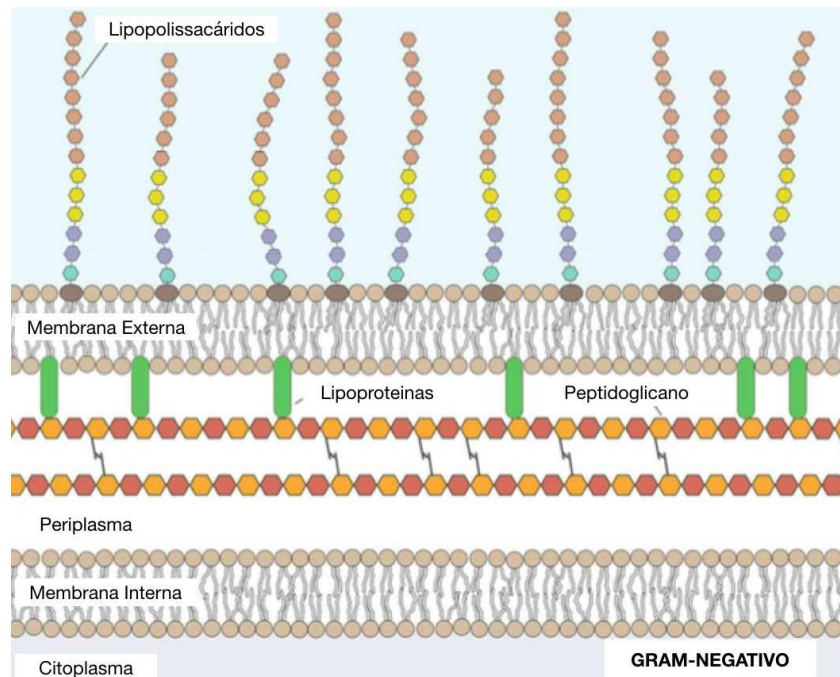


Figura 3 - Parede celular de bactérias gram-negativas. Adaptado de (Auer & Weibel, 2017).

Por outro lado, contrariamente ao Homem, esta parte externa da membrana encontra-se muito pouco permeável à passagem de substâncias através do sistema de transporte por difusão passiva. Isto ocorre devido à presença de lipopolissacáridos no folheto externo da membrana, que intimamente ligados entre si não permitem a sua travessia por lipofilia (Guimarães *et al.*, 2006).

Contrariamente a isso, as substâncias cujas propriedades são hidrofílicas e as dimensões reduzidas, conseguem a partir de canais aquosos abertos nas macromoléculas proteicas alojadas na membrana (porinas) atravessar de um lado para o outro (Guimarães *et al.*, 2006).

2. Classificação dos Antibióticos

2.1 Quanto ao grupo farmacológico

2.1.1 β -lactâmicos

Os antibióticos β -lactâmicos consistem num conjunto criado por quatro grupos de fármacos que apresentam como pontos em comum, a presença de um anel β -lactâmico e o mecanismo de ação farmacológico idêntico. São eles as penicilinas, as cefalosporinas, monobactams e os carbapenems (S. B. Singh *et al.*, 2017).

Estes antimicrobianos atuam inibindo a síntese da parede celular bacteriana, consistindo em compostos bactericidas que atuam em bactérias que se encontram em proliferação e crescimento (Guimarães *et al.*, 2006).

Embora apresentem um idêntico mecanismo de ação, os β -lactâmicos tem espectros de ação que diferem entre eles. Isto acontece devido à diferente afinidade que os fármacos possuem relativamente às PBP's (penicilin binding proteins) da membrana citoplasmática, pela distinta capacidade de resistir às β -lactamases produzidas pelos microorganismos, bem como pela sua dificuldade em atravessar o revestimento bacteriano (Guimarães *et al.*, 2006).

É de grande importância salientar que a atividade antibacteriana destes compostos apenas se apresenta eficaz e presente caso se verifique e mantenha a integridade do anel β -lactâmico constituinte dos mesmos (Guimarães *et al.*, 2006).

Constituídos por um anel β -lactâmico que consiste numa estrutura em anel, que contém uma amida cíclica (*lactam*) localizada no segundo carbono em relação ao grupo carbonil, denominado " β ". Todos os β -lactâmicos apresentam um outro anel que se encontra fusionado ao anel β -lactâmico, com exceção dos monobactams (Wecker *et al.*, 2010).

Rapidamente se concluiu que era possível, através da manipulação do composto base (ácido 6-aminopenicilínico), a obtenção de fármacos com propriedades diferentes e melhoradas. Chegava então uma nova era de descoberta e experimentação para conseguir o antimicrobiano com as melhores características (Kong *et al.*, 2010).

Formaram-se assim diferentes subgrupos (supracitados) a que pertencem os compostos de características distintas (Kong *et al.*, 2010).

Penicilinas

As penicilinas provêm dos fungos do género *Penicillium*. Quando foram descobertas em 1929 por Fleming foi através da estirpe do fungo *Penicillium notatum*, mas que são atualmente obtidas pelo *Penicillium chrysogenum*, uma vez que este consegue produzir quantidades mais elevadas de antibiótico. Por outro lado é possível também a obtenção de antimicrobianos através de intervenção humana por semi-síntese (Guimarães *et al.*, 2006).

Podemos agrupar as penicilinas em diferentes categorias (Yagiela *et al.*, 2011):

- ⇒ Penicilinas naturais;
- ⇒ Penicilinas resistentes às β -lactamases estafilocócicas;
- ⇒ Penicilinas de espectro alargado;
- ⇒ Penicilinas ativas apenas sobre bactérias gram-negativas.

Todos estes grupos de penicilinas apresentam mecanismos de ação muito semelhantes, mas que diferem no entanto no espectro de ação, farmacocinética e também na capacidade de resistir às β -lactamases (Yagiela *et al.*, 2011).

No entanto, as penicilinas podem ser administradas com fármacos que têm como objetivo inibir as enzimas designadas β -lactamases e assim atuar sinergicamente, aumentando o espetro de ação pois certos organismos que seriam resistentes às penicilinas já não o são (Kester *et al.*, 2012).

NATURAIS	RESISTENTES ÀS B-LACTAMASES ESTAFILOCÓCICAS	ESPECTRO ALARGADO			ACTIVAS SOBRE GRAM-NEGATIVAS
- BENZILPENICILINA - FENOXIMETILPENICILINA	- DICLOXACILINA - FLUCLOXACILINA - METICILINA - NAFCILINA - OXACILINA	AMINOPENICILINAS	UREIDOPENICILINAS	CARBOXIPENICILINAS	- PIVMECILINAMO
		- AMPICILINA - AMOXICILINA - BACAMPICILINA	- PIPERACILINA - MEZLOCILINA	- TICARCILINA	

Tabela 1 - Diferentes categorias de penicilinas. (Yagiela *et al.*, 2011).

Penicilinas naturais:

As penicilinas obtidas pelo *Penicillium chrysogenum* eram designadas por letras (F, G, N, O, V e X), no entanto nos dias de hoje é preferível usar as designações químicas. Atualmente existem dois tipos de penicilina natural que apresentam indicação terapêutica: a benzilpenicilina (penicilina G) e a fenoximetilpenicilina (penicilina V) (Salvo, De Sarro, Caputi, & Polimeni, 2009).

Penicilina G

Também designada por benzilpenicilina, é um fármaco antibacteriano muito sensível à inativação pelas β -lactamases bacterianas (Guimarães *et al.*, 2006).

Apresenta uma rápida absorção, de preferência no duodeno, sendo que é rapidamente hidrolisada no estômago devido ao diminuído pH presente aquando da libertação do suco gástrico. Por esta razão, uma baixa produção deste líquido ácido melhora a absorção do fármaco, enquanto que a ingestão alimentar diminui por outro lado (Wecker *et al.*, 2010).

Estima-se que apenas cerca de 15 a 30% da dose aplicada atinge o duodeno e é absorvida. Devido a esta dificuldade em se dar bem em ambientes ácidos, é administrada por via intravenosa ou intramuscular (Kester *et al.*, 2012).

A benzilpenicilina forma com facilidade sais hidrossolúveis (com o sódio ou potássio por exemplo), que permite uma rápida absorção quando é administrada por via intramuscular. Torna-se importante referir que por outro lado, devido à rápida excreção

desta penicilina surgiu a necessidade de se prolongar no tempo os intervalos de administração da dose de fármaco. É então agora possível a adição de determinadas aminas ao composto, que retardam a absorção devido à formação de complexos insolúveis designadas preparações “depósito”. Usam-se com este objetivo a adição de procaína, benzatina e por exemplo o clemizol (Guimarães *et al.*, 2006).

Obtêm-se então concentrações plasmáticas inferiores, mas que no entanto são compensadas pela libertação prolongada do fármaco (Guimarães *et al.*, 2006).

Esta penicilina é eliminada por secreção tubular no rim. Em recém-nascidos esta eliminação renal é menor uma vez que apresentam uma menor função devido ao fraco desenvolvimento tubular. Por exemplo, a semi-vida deste fármaco nos recém-nascidos é de cerca de três horas, enquanto que num bebé de 1 ano de vida diminui para aproximadamente 30 minutos (Wecker *et al.*, 2010).

É usada na prevenção da febre reumática e no tratamento da sífilis, pela criação de depósitos intramusculares quando é usada esta via de administração (Wecker *et al.*, 2010).

A percentagem da penicilina G que não for absorvida, é posteriormente desintegrada pelas bactérias presentes no cólon (Wecker *et al.*, 2010).

Possui um espectro de ação consideravelmente pouco alargado, particularmente devido à sua relativa facilidade em ser inativado pelas enzimas β -lactamases (Guimarães *et al.*, 2006).

Amoxicilina

A amoxicilina é um antibiótico semi-sintético, bactericida, com um espectro de ação razoavelmente amplo, onde se incluem quase todas as gram-positivas e também um limitado número de bactérias gram-negativas. Faz parte das aminopenicilinas, juntamente com a ampicilina e a bacampicilina. Por possuir as melhores propriedades farmacocinéticas e também de farmacodinâmica, em especial a sua facilidade em ser absorvida por via oral, é considerada o melhor antimicrobiano do seu grupo (Salvo *et al.*, 2009).

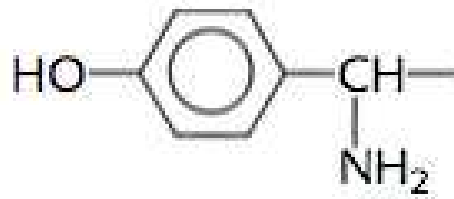


Figura 3 - Estrutura química da cadeia lateral da amoxicilina. Adaptado de (Chabner & Knollmann, 2011).

É extremamente bem absorvida no trato gastrointestinal, sendo que a maior percentagem de absorção ocorre na parte mais superior do intestino delgado. Apresenta ainda uma biodisponibilidade oral de cerca de 80%, onde o pico da concentração sanguínea acontece entre 1 hora a 1 hora e meia após a sua toma, sendo este cerca de duas vezes superior ao da ampicilina. Para além disso é excretada quase inteiramente pela urina, sendo que se for associada a um inibidor das β -lactamases passa a sofrer um mais acentuado metabolismo hepático. A amoxicilina é bem distribuída nos tecidos do organismo, possuindo uma baixa ligação a proteínas plasmáticas e um tempo de semi-vida de cerca de 1 hora (Salvo *et al.*, 2009).

Relativamente a efeitos adversos, são relativamente comuns o aparecimento de reações cutâneas do tipo mácula ou urticária, podendo atingir os 8% de pacientes que se encontram a realizar uma terapia com penicilinas. Uma situação mais grave que é passível de acontecer, é o choque anafilático causado pela administração destes compostos, podendo mesmo resultar em óbito. Estas complicações aumentam com a idade, sendo a faixa etária mais comum entre os 20 e os 49 anos de idade. Existem certos fatores que aumentam o risco de existência de efeitos adversos com a prescrição de penicilinas, como alergias múltiplas a outros fármacos (síndrome de alergia múltipla) e também em quadros de asma ou rinite alérgica. É então essencial, dada a gravidade dos efeitos adversos como o choque anafilático, estar extremamente atento aos sinais e sintomas do paciente, sendo que *rash* cutâneo, angioedema, síncope e broncoespasmos são normalmente os primeiros sinais de desenvolvimento deste tipo de reações alérgicas. Importante será também verificar se estes sinais são provenientes da ingestão da penicilina, uma vez que se ocorrerem cerca de 1 hora após a toma do fármaco, muito provavelmente será essa a causa (Yagiela *et al.*, 2011).

Cefalosporinas

As cefalosporinas correspondem ao grupo dos antibióticos β -lactâmicos, sendo em muito parecidos às penicilinas. Apresentam no entanto um espectro de ação mais alargado do que as anteriores, devido ao facto de serem mais resistentes à inativação pelas β -lactamases (Katzung & Trevor, 2015).

Como estrutura são também muito semelhantes, possuem um anel β -lactâmico ligado a um anel dihidrotiazínico. A ação antibacteriana desta molécula é relativamente baixa, no entanto, através da adição de cadeias laterais, é-lhe conferido um grande poder antibacteriano e baixa toxicidade (Rang *et al.*, 2012).

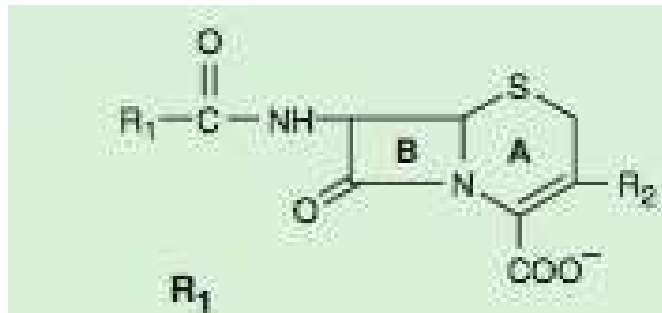


Figura 5 - Estrutura química das cefalosporinas. Adaptado de (Katzung & Trevor, 2015).

Estes fármacos inibem a síntese da parede celular, inibindo importantes enzimas que intervêm na conformação tridimensional desta estrutura. Diferentes cefalosporinas apresentam diferente afinidade para com as PBP's da célula bacteriana (Yagiela *et al.*, 2011).

Estes compostos são divididos e organizados por gerações, de onde surgem quatro grandes grupos de acordo com o espectro de ação de cada um dos compostos (Yagiela *et al.*, 2011):

1ª GERAÇÃO	2ª GERAÇÃO	3ª GERAÇÃO	4ª GERAÇÃO
Cefadroxil	Cefaclor	Cefdinir	Cefepima
Cefazolina	Cefamandole	Cefixima	
Cefalexina	Cefonicida	Cefoperazona	
Cefatrizina	Cefotetano	Cefotaxima	
Cefapirina	Cefoxitina	Cefpodoxime	
Cefradina	Cefprozil	Ceftazidima	
	Cefuroxima	Ceftibuteno	
	Loracarbef	Cefditoren	
		Ceftizoxima	
		Ceftriaxona	

Tabela 2 - Diferentes gerações de cefalosporinas.

Apenas alguns dos compostos do primeiro grupo de cefalosporinas são administrados por via oral (cefadroxil, cefalexina e cefradina), sendo que para os restantes são usadas administrações parentéricas, como intra-muscular ou endovenosa. Possuem excreção renal, por secreção tubular ativa, tendo a dosagem ter que ser ajustada caso exista alguma patologia que impeça a correta função renal. As cefalosporinas orais em interesse clínico em infeções do sistema urinário, não devendo no entanto ser usadas em infeções sistémicas graves. Podem também ser administradas para tratar abscessos dos tecidos moles e em quadros de celulite. Em pacientes alérgicos às penicilinas pode ponderar-se o uso de cefazolina, bem como em situações onde seja necessária profilaxia antibiótica para procedimentos cirúrgicos (Katzung & Trevor, 2015).

Relativamente às cefalosporinas de 2ª geração, este grupo apresenta como espectro de ação o mesmo das cefalosporinas de 1ª geração, no entanto mais alargado no que diz respeito à sua eficácia contra gram-negativos. O fármaco cefaclor possui uma diminuída resistência à inativação pelas β -lactamases em relação aos outros do seu grupo (Katzung & Trevor, 2015).

Nas cefalosporinas de 3^a geração observamos o maior potencial de combater gram-negativos, bem como uma considerável atividade antipseudomonas. São também eficazes contra *S. pneumoniae* (resistente às penicilinas) e também contra *P. aeruginosa* (Yagiela *et al.*, 2011).

A 4^a geração apresenta o maior espectro de ação e mais largo de todas as gerações, incluindo *S. pneumoniae*, *Pseudomonas*, MRSA e também os chamados organismos hiperprodutores de β -lactamases (Yagiela *et al.*, 2011).

Normalmente são raros os efeitos adversos graves associados ao uso as cefalosporinas, sendo que o mais provável é a alergia cruzada entre estes e as penicilinas, onde indivíduos alérgicos à penicilina apresentam um maior risco de desenvolver quadros alérgicos às cefalosporinas do que pacientes sem qualquer alergia à mesma. Para além disso, são muito raros os choques anafiláticos devido à administração de cefalosporinas. No entanto, efeitos adversos como reações alérgicas cutâneas são mais comuns, ao contrário de outras situações um pouco mais severas, mas que são menos comuns, como colite pseudomembranosa, trombocitopenia e meningite asséptica (Yagiela *et al.*, 2011).

Carbapenemos

Esta classe de antibacterianos em termos estruturais verifica-se muito idêntica às penicilinas. Consiste num anel pentacíclico insaturado que se encontra fusionado a um outro anel β -lactâmico. Diferem dos outros compostos β -lactâmicos devido ao seu núcleo que apresenta uma molécula sulfúrica no carbono 1, e também uma ligação dupla entre os carbonos C2 e C3. Estas diferenças estruturais conferem-lhe uma maior potência, aumentada estabilidade na resistência às β -lactamases e também um alargado espectro de ação (El-Gamal *et al.*, 2017).

De todos os antibióticos β -lactâmicos, os carbapenemos são aqueles que apresentam a maior potência e espectro de ação contra bactérias aeróbias e anaeróbias gram-negativas e gram-positivas. Em infeções resistentes a variados antibióticos, os carbapenemos apresentam alguma utilidade no combate às mesmas, sendo mesmo considerados fármaco de eleição (El-Gamal *et al.*, 2017).

Para além disso, possui uma cadeia lateral alterada em relação aos β -lactâmicos, com um substituinte de trans-1-hidroietil, que lhe confere uma maior resistência à ação de hidrólise pelas β -lactamases. No entanto isto não acontece com um determinado tipo de enzimas designado metalo- β -lactamases (Papp-Wallace, Endimiani, Taracila & Bonomo, 2011).

Como mecanismo de ação, inibem ou alteram a formação da parede celular bacteriana, tornando a viabilidade da célula impossível. Os carbapenemos têm alguma dificuldade em penetrar nas membranas celulares, tal como todos os outros β -lactâmicos, usando por isso moléculas inseridas nas membranas que funcionam como canais para a sua entrada, designadas porinas (Papp-Wallace *et al.*, 2011).

Após entrar na célula, o composto bacteriano liga-se e acetila as PBP's, que tem como principal função a sintetização do peptidoglicano. Actuam portanto como inibidores da formação da parede celular bacteriana (Papp-Wallace *et al.*, 2011).

Os carbapenemos podem induzir colite pseudomembranosa, *rash* cutâneo, toxicidade ao nível do sistema nervoso central e são considerados como fármacos de

categoria B pela FDA (Food and Drug Administration) relativamente à gravidez (Yagiela *et al.*, 2011).

2.1.2 Tetraciclina

São antibióticos de largo espectro, ativas contra um largo número de bactérias gram-negativas e gram-positivas, *mycoplasma*, *chlamydiae* e parasitas protozoários (Marosevic, Kaevska & Jaglic, 2017).

Devido ao seu uso desmesurado e inadequado antigamente, estes fármacos tornaram-se ineficazes para diversas estirpes bacterianas, resultando na diminuição da sua utilização (Yagiela *et al.*, 2011).

Possuem uma ação marcadamente bacteriostática e como mecanismo de ação usam a inibição da síntese proteica dos microorganismos que pretende afetar (Petković, Lukežič & Šušková, 2017).

O grupo das tetraciclina converge no idêntico espectro de ação, no entanto diferem nas propriedades farmacocinéticas através da substituição molecular no seu núcleo. Dividem-se em diferentes gerações (Yagiela *et al.*, 2011):

- ⇒ 1ª geração: clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina e demeclociclina.
- ⇒ 2ª geração: minociclina, metaciclina e doxiciclina.
- ⇒ 3ª geração: glicilciclina.

Apresentam duas formas de entrar nos agentes patogénicos, ora por difusão simples, ora por transporte ativo. Os microorganismos suscetíveis concentram o composto farmacológico intracelularmente, contribuindo para a sua ação antibacteriana (Wecker *et al.*, 2010).

Já no interior da célula, as tetraciclina ligam-se reversivelmente à subunidade 30S do ribossoma bacteriano, bloqueando a ligação do tRNA ao local recetor do complexo mRNA-ribossoma, impedindo assim a adição de novos aminoácidos à zona nascente da cadeia peptídica em formação (Yagiela *et al.*, 2011).

Os passos da síntese proteica nas bactérias encontram-se resumidamente esquematizados na seguinte figura:

1 – O tRNA carregado com o aminoácido (6) liga-se ao local recetor no ribossoma 70S.

2 – No local dador está o tRNA (t5), com a respetiva cadeia peptídica ilustrada com os aminoácidos (1 a 5). Neste local, a cadeia peptídica em crescimento ligada ao (t5) irá ligar-se ao aminoácido (6) do (t6) através de uma ligação peptídica.

3 – Nesta fase o tRNA já descarregado (t5) é libertado.

4- Através de uma translocação o tRNA (t6), juntamente com a cadeia peptídica (1 a 6) ocupa o lugar do (t5).

A tetraciclina intervém impedindo a ligação do tRNA ao complexo mRNA-ribossoma, bloqueando assim as seguintes etapas da síntese proteica bacteriana (triângulo preto T).

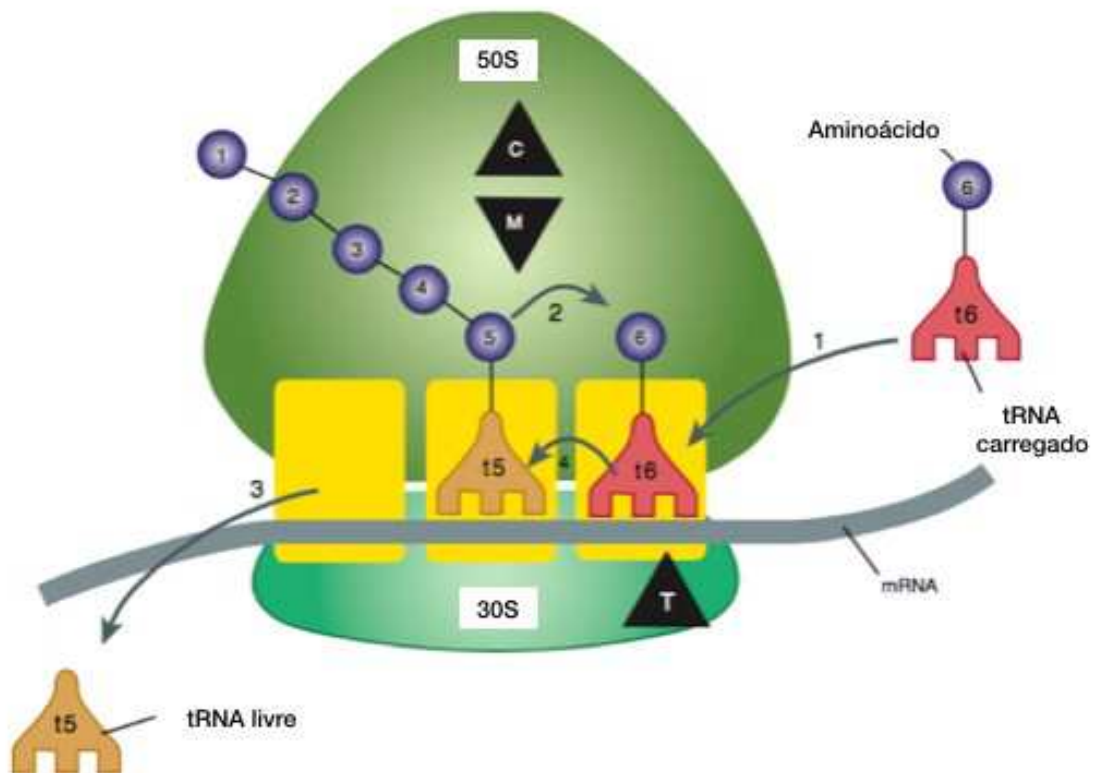


Figura 6 - Locais de ação das tetraciclinas. Adaptado de (Katzung & Trevor, 2015).

Quanto a sua farmacocinética, diferentes tetraciclinas apresentam diferentes taxas de absorção ao longo do trato gastrointestinal juntamente com diferentes percentagens de biodisponibilidade, sendo que a doxiciclina e a minociclina possuem os maiores valores (95% a 99%) e a clortetraciclina detém o valor mais baixo, cerca de 30%. No entanto quanto maior for a dose administrada, maior será a percentagem de fármaco que não é absorvido (Chabner & Knollmann, 2011; Yagiela *et al.*, 2011).

A absorção ocorre maioritariamente no estômago e na parte superior do intestino delgado, sendo favorecida em períodos de jejum. Por outro lado, a ingestão simultânea deste fármaco com catiões como o sódio, magnésio ou zinco, dificulta a absorção das tetraciclinas. Ainda a ingestão de produtos lácteos, sais de magnésio e cálcio, antiácidos e suplementos de ferro e zinco também possuem capacidades de impossibilitar ou dificultar a absorção deste antibacteriano (Katzung & Trevor, 2015).

A dificuldade na absorção em co-ingestão com os compostos suprarreferidos deve-se à quelação dos catiões e posterior formação de complexos insolúveis ou pouco solúveis (Yagiela *et al.*, 2011).

As tetraciclina apresentam uma semivida de 6 a 12 horas e são normalmente administradas duas a quatro vezes por dia. A concentração plasmática máxima atinge-se cerca de 4-6 horas após a ingestão do fármaco (Chabner & Knollmann, 2011).

São ainda amplamente distribuídas pelos tecidos, incluindo para a próstata e urina. Conseguem atravessar a placenta e entrar na corrente sanguínea fetal, bem como no líquido amniótico. Não necessitam de qualquer inflamação das meninges para atingir o fluido cérebrospinal. Apresentam no entanto, alta deposição nos tecidos duros, como os ossos e o esmalte e dentina de dentes em formação (Chabner & Knollmann, 2011).

Estes compostos apresentam uma lista considerável de efeitos adversos, sendo essencialmente provocados por alteração de microflora ou por direta toxicidade causada pelo fármaco. Os mais comuns são discrasias sanguíneas, fotossensibilidade, diarreia, náuseas e vômitos. Possuem para além disso propriedades de quelação, resultando na deposição das mesmas em dentes, ossos e cartilagens em formação. Esta pigmentação é reversível em tecidos que possuem alta renovação, como o osso e a cartilagem, mas demonstra-se definitiva em tecidos que não têm essa capacidade (Yagiela *et al.*, 2011).

As tetraciclina eram amplamente usadas para tratar infeções provocadas por gram-negativas e gram-positivas, o que originou diversas resistências bacterianas, diminuindo assim o seu uso clínico. No entanto são ainda usadas em infeções de *mycoplasma*, *chlamydiae* e *rickettsiae*. Atualmente, devido ao seu desuso generalizado, as resistências tem lentamente vindo a diminuir e desaparecer e a tetraciclina de ultima geração também reatribuiu capacidade para erradicar infeções por inúmeras bactérias (Katzung & Trevor, 2015).

Em Medicina Dentária podem ser usadas no tratamento da periodontite agressiva localizada, bem como na inibição de metaloproteinases em caso de quadro inflamatório. Apresentam também a possibilidade de poderem ser aplicadas em sub-gengival (Yagiela *et al.*, 2011).

2.1.3 Macrólidos

Esta classe de antibióticos atua sobre uma grande quantidade de bactérias gram-negativas e gram-positivas. Consistem em moléculas lipofílicas que compreendem na sua estrutura um anel lactona macrocíclico (*macrocyclic lactone ring*) com 12, 14, 15 ou 16 átomos, juntamente com açúcares (micosamina, desosamina, micaminose, *etc.*) que se encontram unidos por ligações glicosídicas (Wang, 2009).

Como mecanismo de ação, os macrólidos ligam-se à subunidade 50S dos ribossomas procaríotas, impedindo a translação e a transpeptidação dos aminoácidos ao longo do processo de síntese proteica. Poderá existir resistência cruzada entre estes compostos e a clindamicina e o cloranfenicol, uma vez que possuem o mesmo local de ligação nas bactérias (Zuckerman, Qamar, & Bono, 2009).

Estes compostos raramente se ligam aos ribossomas de células eucariotas (80S), uma vez que apenas apresentam grande afinidade para os ribossomas bacterianos (70S) (Wecker *et al.*, 2010).

Se se tiver em conta o número de átomos presentes no anel, é possível agrupar os compostos caracterizados pertencentes ao grupo dos macrólidos em quatro agregados distintos, sendo eles (Wang, 2009):

- ⇒ 12 átomos: metimicina;
- ⇒ 14 átomos: picromicina, eritromicina, oleandomicina, roxitromicina e claritromicina, lancamicina, fluritromicina e diritromicina;
- ⇒ 15 átomos: azitromicina;
- ⇒ 16 átomos: espiramicina, carbomicina, tilosina e tilmicosina.

No entanto existe ainda um quinto grupo de macrólidos, onde se inserem fármacos de 20 a 44 átomos que constituem grandes anéis de lactona, normalmente associados a apenas um açúcar (Dinos, 2017).

Por outro lado, é possível agrupar os macrólidos em três outros grupos, se se tiver em conta a altura em que foram criados/descobertos: 1^a, 2^a e 3^a geração (Dinos, 2017).

1 ^a Geração			2 ^a Geração			3 ^a Geração
12 átomos	14 átomos	16 átomos	14 átomos	15 átomos	16 átomos	Quetólidos
Meticina	Picromicina	Carbomicina	Claritromicina	Azitromicina	Miocamicina	Telitromicina
	Eritromicina	Nidamicina	Roxitromicina			Cetromicina
	Oleandomicina	Tilosina	Fluritromicina		Roquitamicina	Solitromicina
	Lancamicina		Diritromicina			

Tabela 3 - Diferentes grupos de macrólidos (Dinos, 2017).

Para além destes, está também a ser desenvolvida uma nova classe de macrólidos, os quetólidos, com melhores propriedades farmacocinéticas e com um espectro de ação *in vivo* superior e mais alargado do que os seus precursores. No entanto estes ainda se encontram em processo de aceitação pelas autoridades competentes (Zuckerman *et al.*, 2009).

Relativamente às propriedades farmacocinéticas dos macrólidos, estes são administrados oralmente na sua generalidade com exceção da eritromicina e da azitromicina que podem para além de oralmente ser ministrados por via intravenosa (Guimarães *et al.*, 2006).

A sua biodisponibilidade varia muito entre os fármacos deste conjunto, sendo 40 a 50% para a azitromicina, eritromicina e claritromicina e apenas 10% para a diritromicina (Yagiela *et al.*, 2011).

Devem ser tomados fora dos horários das refeições, ou seja 1 hora antes ou duas horas após as mesmas. No entanto a digestão de alimentos parece não ter qualquer efeito na toma da azitromicina oralmente, assim como dos sais de etilsuccinato de eritromicina (Yagiela *et al.*, 2011).

Devido à sua fraca prestação e eficácia na presença de ácidos gástricos, o composto farmacológico vem protegido com uma cobertura resistente ou então sob a forma de sais, ésteres ou sais de ésteres, que ajudam na proteção da acidez estomacal. A

maior absorção dos macrólidos ocorre no intestino delgado precisamente devido ao citado anteriormente (Zuckerman, Qamar, & Bono, 2009).

Dada a sua eliminação através dos rins, uma função renal que se encontre diminuída ou comprometida poderá prejudicar a sua normal excreção (Dinos, 2017).

Devido ao uso sistemático deste antibiótico têm vindo a desenvolver-se estirpes bacterianas resistentes aos seus efeitos, resultando na necessidade de síntese de novas gerações de macrólidos (Dinos, 2017).

Apresenta como efeitos adversos mais comuns a intolerância gastrointestinal, desde vômitos, diarreia a náuseas e quadros de anorexia. Alguns macrólidos possuem ainda inibição do citocromo P450, através de inibição enzimática, provocando assim um aumento das concentrações sanguíneas de diversos fármacos (Katzung & Trevor, 2015).

Eritromicina

A eritromicina é um fármaco obtido através da fermentação de *Streptomyces erythraeus*, sendo que o composto principal é a eritromicina A. Existem outros compostos também obtidos pelo mesmo processo, mas em menores quantidades e com menor interesse clínico (eritromicina B, C, D, eritromicina A *N*-óxido, *etc.*) (Wang, 2009).

Este antibiótico é usado no tratamento de infeções causadas por *cocci e bacilli* gram-positivos, anaeróbios gram-negativos, entre outros (Yagiela *et al.*, 2011).

Geralmente comporta-se como um agente bacteriostático, podendo em altas concentrações agir como bactericida (Chabner & Knollmann, 2011).

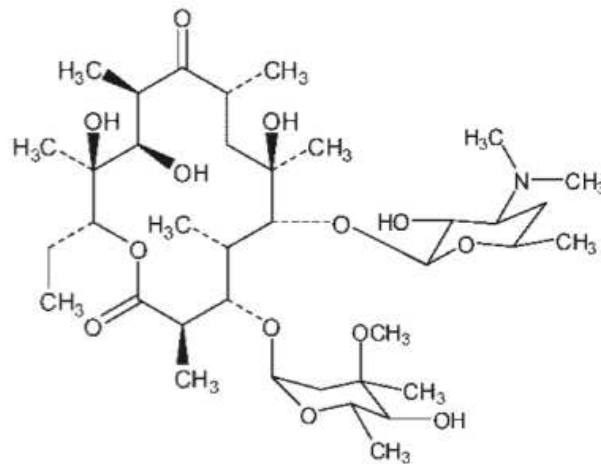


Figura 7 - Estrutura química da eritromicina. Adaptado de (Wang, 2009).

A principal via de eliminação deste fármaco é através da urina, podendo no entanto existir alguma quantidade eliminada pela bÍlis (Yagiela *et al.*, 2011).

Este fármaco antibacteriano tem sido usado amplamente em medicina dentária no tratamento de infeções orafaciais agudas, particularmente nos pacientes alérgicos aos compostos β -lactâmicos. Uma superinfecção causada por bacilos entéricos gram-negativos pode ser causada, caso se verifique um uso prolongado de eritromicina bem como de outros macrólidos (Yagiela *et al.*, 2011).

Clarithromicina

A claritromicina obtém-se através da eritromicina, significando assim que é um fármaco semissintético. Tem um espectro de ação muito parecido ao da eritromicina onde estão incluídas uma vasta gama de bactérias gram-negativas e gram-positivas. Apresentam particular eficácia contra *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Haemophilus influenzae* e *Legionella* (Wang, 2009).

Azitromicina

A azitromicina é também um derivado da eritromicina, sendo modificada pela adição de uma porção nitrogenada ao anel lactona (Katzung & Trevor, 2015).

Tem como espectro de ação um pouco mais alargado do que os outros macrólidos, sendo por isso de largo espectro. Apresenta-se extremamente ativa contra *Chlamydia sp.* e demonstra uma actividade contra *Haemophilus influenzae* um pouco maior do que os seus parentes eritromicina e claritromicina. No entanto em relação a estafilococos e streptococos apresenta-se menos ativa que os outros dois fármacos (Ballow & Amsden, 1992).

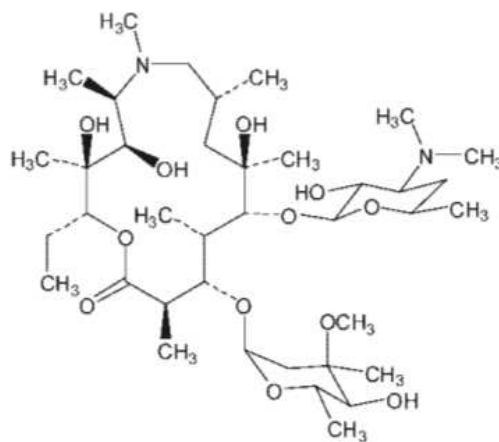


Figura 9 - Estrutura química da azitromicina. Adaptado de (Ballow & Amsden, 1992).

As suas grandes diferenças em relação a outros macrólidos estão nas propriedades farmacocinéticas que esta possui. Apresenta grande solubilidade e poder de penetração nos tecidos e fagócitos, juntamente com uma semi-vida muito prolongada de cerca de 2 a 4 dias. Por estas razões é possível uma administração única diariamente, durante um período de tempo tão curto quanto três dias, por exemplo (Ballow & Amsden, 1992).

Demonstra ser um fármaco muito bem absorvido pelo organismo e a sua administração por via oral parece ser adequada. É aconselhada a sua toma 1 hora antes das refeições ou 2 horas após as mesmas, apesar de dispensar do uso de revestimento contra ambientes ácidos por se verificar estável no pH gástrico (Katzung & Trevor, 2015).

Para além disso, a azitromicina poderá estar menos associada ao desenvolvimento de problemas cardíacos relacionados com o encurtamento do período Q-T do que outros macrólidos (Ballow & Amsden, 1992).

Quanto à sua eliminação, dá-se maioritariamente pela bÍlis, e também em grande quantidade pelas fezes. Por outro lado não se verifica significativa a sua eliminação pela urina (Ballow & Amsden, 1992).

2.1.4 Quinolonas

As quinolonas foram inicialmente descobertas para uso clínico em 1962, sendo o ácido nalidÍxico considerado como a primeira geração deste grupo. Apresentavam no entanto certas características indesejáveis como o rápido aparecimento de resistências bacterianas, toxicidade para as cartilagens (condrotoxicidade) e ainda uma acentuada estimulação do sistema nervoso central (Yagiela *et al.*, 2011).

Este grupo de antimicrobianos tem ação marcadamente bactericida e atua através da inibição da topoisomerase IV e da DNA girase, duas enzimas envolvidas na síntese de ácidos nucleicos, essenciais à vida bacteriana (Kester *et al.*, 2012).

Após algum tempo verificou-se a necessidade de melhorar este composto, conferindo-lhe melhores propriedades farmacocinéticas e uma ação antimicrobiana mais eficaz, resultando no aparecimento das fluoroquinolonas (Correia, Poeta, Hébraud, Capelo, & Igrejas, 2017).

Em relação ao ácido nalidÍxico, as fluoroquinolonas apresentam a adição de um composto de flúor ao nível da posição do carbono 6 e também de um grupo piperazine no carbono 7 (Fàbrega, Madurga, Giralt & Vila, 2009).

As quinolonas são divididas em grupos tendo em conta o seu espectro de ação antibacteriano. À medida que se avança nos diferentes conjuntos, obtemos um aumento de espectro de actividade e um refinamento da sua potencia enquanto fármaco antibacteriano.

Existem então várias gerações de quinolonas (Czyrski, 2017):

1ª geração: ácido nalidíxico, cinoxacina e ácido

2ª geração: norfloxacin, ciprofloxacina, enoxacina, lomefloxacina e ofloxacina;

3ª geração: sparfloxacina, balofloxacina, pazufloxacina e levofloxacina;

4ª geração: moxifloxacina, gemifloxacina, gatifloxacina, sitafloxacina, prulifloxacina e trovafloxacina.

As fluoroquinolonas apresentam algumas melhorias em relação as suas precursoras, as quinolonas. Possuem um aumentado tempo de semi-vida, um poder de penetração nos tecidos amplificado e também maior estabilidade quando ministradas oralmente, fatores estes que permitem uma administração mais facilitada bem como de dose única (Andriole, 2005).

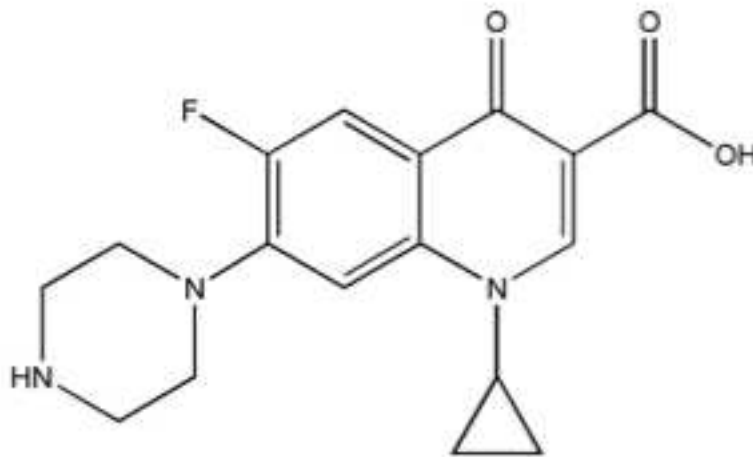


Figura 10 - Estrutura química da ciprofloxacina. Adaptado de (Fàbrega et al., 2009).

Como mecanismo de ação, estes antibióticos atuam interferindo na síntese de ácidos nucleicos da célula bacteriana (Andriole, 2005).

A replicação do DNA ocorre em diversos passos com o objetivo de obter uma cópia idêntica ao seu original. À medida que a replicação do ácido nucleico ocorre no interior da célula, começa a surgir um super enrolamento na cadeia a ser replicada (Kester *et al.*, 2012).

Nesta fase é necessária a atuação de uma enzima específica: a DNA girase ou também designada topoisomerase II. Esta enzima tem como função remover este super enrolamento de maneira a que a replicação do material genético possa avançar (Fàbrega *et al.*, 2009).

Formam-se então duas cópias iguais à molécula de DNA original, mas que se encontram interligadas. É então nesta fase necessário que se separem as duas moléculas de DNA recém-formadas. Aqui entra em ação a topoisomerase IV, uma enzima que permite que os dois cromossomas interligados se separem para que posteriormente sejam segregados em duas células-filha idênticas entre si (Correia *et al.*, 2017).

As fluoroquinolonas inibem a atividade destas duas enzimas topoisomerase II e IV ligando-se a complexos enzima/DNA específicos e impedem a sua função e consequentemente a sua replicação com sucesso (Correia *et al.*, 2017).

Relativamente à farmacocinética destes antibióticos, são normalmente bem absorvidos, mas a ingestão de alimentos concomitante apresenta alguma influência no atingimento do pico de concentração de compostos como a levofloxacina e a ciprofloxacina. Têm uma média de ligação às proteínas plasmáticas que ronda os 20-25%, e o seu efeito pós-antibiótico dura entre 1 a 4 horas (Yagiela *et al.*, 2011).

As fluoroquinolonas não apresentam indicação para uso terapêutico em medicina dentária, a não ser em casos de periodontite agressiva com a presença de *Enterobacteriaceae*, onde os testes de sensibilidade e culturas de laboratório assim o indiquem, através do uso de ciprofloxacina (Yagiela *et al.*, 2011).

Diversos efeitos adversos estão associados ao uso de fármacos do grupo das quinolonas, sendo que os mais comuns e significativos são relacionados com o trato gastrointestinal, pele, sistema nervoso central e cartilagens (Chabner & Knollmann, 2011).

Trato Gastrointestinal	SNC	Pele	Cartilagem
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Náuseas	<input type="checkbox"/> Dores de cabeça	<input type="checkbox"/> Prurido	<input type="checkbox"/> Condrototoxicidade
<input type="checkbox"/> Vômitos	<input type="checkbox"/> Tonturas	<input type="checkbox"/> <i>Rash</i> cutâneo	<input type="checkbox"/> Artralgia
<input type="checkbox"/> Dor abdominal	<input type="checkbox"/> Pesadelos	<input type="checkbox"/> Dermatite exfoliante	<input type="checkbox"/> Inchaço do joelho
<input type="checkbox"/> Colite	<input type="checkbox"/> Mal-estar	<input type="checkbox"/> Fototoxicidade	<input type="checkbox"/> Tendinite
<input type="checkbox"/> Diarreia	<input type="checkbox"/> Inquietação		<input type="checkbox"/> Ruptura do tendão

Figura 11 - Efeitos adversos das quinolonas. Fonte (Yagiela et al., 2011).

Para além dos efeitos adversos supramencionados, pode ocorrer também um aumento do intervalo QT, neutropenia, vasculite alérgica e um aumento transitório nas enzimas hepáticas. As quinolonas apresentam interações medicamentosas, reduzindo a clearance da warfarina e da procainamida, induzir falsos-positivos nos testes de presença de opióides no organismo e a sua combinação com antidepressivos tricíclicos pode aumentar a probabilidade de defeitos no intervalo QT. Adicionalmente a isto, a ciprofloxacina deveser usada cautelosamente em crianças e durante a gravidez (Yagiela *et al.*, 2011)

2.1.5 Metronidazole

Este composto antibacteriano pertence à classe dos nitroimidazóis, introduzido em clínica por volta dos anos 50, sendo usualmente aplicado em terapêutica nos dias que correm. O seu espectro de ação engloba protozoários, anaeróbios e ainda infeções causadas por *Helicobacter pylori*, apresentando ação bactericida *in vitro* contra estes grupos bacterianos (Roedler, Neuhauser, & Penzak, 2007).

O metronidazole poderá ser considerado um pro-fármaco, uma vez que é administrado e após a sua passagem por difusão simples para o interior das células, é-lhe removida a sua porção nitro, formando assim radicais metronidazole que causam a morte celular ao danificando os ácidos nucleicos (fragmentação de DNA, inibição da replicação do DNA bacteriano e ainda mutações genómicas bacterianas) (Sobel & Sobel, 2015).

É eliminado cerca de 60 a 80% pela urina e apresenta excreção fecal de aproximadamente 10%. O metronidazole é bem absorvido após administração oral, tendo o seu máximo de concentração sanguínea cerca de 1 a 2 horas após a toma. Para além disso quanto maior for a dosagem administrada, maior será a concentração plasmática do fármaco, sendo assim um fármaco concentração-dependente. Possui ainda uma ótima biodisponibilidade (mais de 90%) (Sobel & Sobel, 2015).

Como efeitos adversos pode ocorrer um sabor metálico na boca, neutropenia transitória, náuseas, diarreia, uma reação do tipo dissulfiram com o álcool e ainda um prolongamento do INR (Razão Normalizada Internacional) em pacientes a tomar antagonistas da vitamina K. Pode ainda ocorrer uma potenciação do efeito anticoagulante de fármacos tipo *warfarine*, com um aumento do tempo de protrombina (Goolsby, Jakeman, & Gaynes, 2017; Sobel & Sobel, 2015).

Este antibiótico é extremamente eficaz em medicina dentária, quando é usado em infeções agudas faciais cujos responsáveis são gram-negativos anaeróbios estritos, assim como na periodontite crónica. Poderá ainda ser administrado concomitantemente com um outro fármaco β -lactâmico, para uma maior eficácia terapêutica em casos de periodontite agressiva e graves infeções orofaciais (Yagiela *et al.*, 2011).

2.1.6 Clindamicina

A clindamicina, juntamente com lincomicina formam o grupo das lincosamidas. São antibióticos semi-sintéticos, com ação marcadamente bacteriostática, podendo, no entanto, comportar-se como bactericidas a concentrações mais elevadas. Estes compostos são normalmente usados na prática clínica contra bactérias gram-positivas e protozoários, sendo a clindamicina muito mais ativa geralmente contra infecções bacterianas especialmente de microorganismos anaeróbios. Normalmente é também usada em junção com outros fármacos não antibacterianos para o tratamento da malária e da toxoplasmose (Spížek & Řezanka, 2016).

Estes fármacos antibacterianos possuem como mecanismo de ação o bloqueio/alteração da síntese proteica bacteriana através da ligação à subunidade 50S dos ribossomas bacterianos. Estas ações que são efetuadas ao longo do processo de síntese das proteínas desaceleram o crescimento celular e podem muitas vezes ser letais para o microorganismo. Está provado em estudos *in vitro* que as lincosamidas mesmo em baixas concentrações conseguem reduzir a quantidade de toxinas libertadas pelos agentes microbianos (Spížek & Řezanka, 2016).

Relativamente às propriedades farmacocinéticas e a sua farmacodinâmica, a clindamicina apresenta uma biodisponibilidade de 90%, não sendo influenciada quando administrada com alimentos. É necessário decorrer cerca de 45 minutos para atingir o seu pico de concentração na corrente sanguínea, tendo posteriormente um tempo de semi-vida de aproximadamente 3 horas. Relativamente à sua penetração nos tecidos, é extremamente concentrada na biliar, muito penetrável no osso, mas no entanto não consegue ultrapassar o fluido cérebrospinal. Possui ainda uma metabolização hepática muito marcada chegando mesmo aos 90% (Yagiela *et al.*, 2011).

Em medicina dentária apresenta-se como fármaco alternativo para pacientes alérgicos aos β -lactâmicos e em caso de internamento por infecções orofaciais graves, como celulite ou fascíte necrosante, pode ser usada sinergicamente com a penicilina G (Yagiela *et al.*, 2011).

2.1.7 Aminoglicosídeos

Estes antimicrobianos inicialmente eram obtidos através da cultura de determinadas estirpes bacterianas como os *Streptomyces spp.* e os *Micromonas spp.*. Passados alguns anos, com o objetivo de obter melhores propriedades antibacterianas e farmacocinéticas, a partir dos mesmos precursores, começaram a criar-se novos derivados e obteve-se assim compostos com melhoradas características (Poulikakos & Falagas, 2013).

NATURAIS	SEMI-SINTÉTICOS
Streptomicina	Ribostamicina
Gentamicina	Dibecacina
Neomicina	Netilmicina
Tobramicina	Isepamicina
Sisomicina.	Amicacina
Canamicina	Apramicina
Spectinomomicina	

Tabela 4 - Natureza dos aminoglicosídeos (Forge & Schacht, 2000; Poulikakos & Falagas, 2013; Yu, Zhang, & Deng, 2017).

Apresentam um largo espectro de ação, desde bactérias gram-positivas, gram-negativas e também *mycobacterias*. Possuem uma ação bactericida e inibem a síntese proteica bacteriana. Ainda hoje são amplamente usados para travar a tuberculose também infecções causadas por *Pseudomonas* (Forge & Schacht, 2000).

Este tipo de antibióticos é concentração-dependente, isto é, quanto maior for a sua concentração no local maior será a sua eficácia em eliminar o agente infeccioso. Para além disso apresentam um considerável efeito pós-antibiótico de até 7 horas após a ausência de fármaco na circulação, dada a sua ligação irreversível que estabelece com o seu alvo (Poulikakos & Falagas, 2013).

Os aminoglicosídeos são moléculas de baixo peso (300 a 600 daltons), e são estruturalmente constituídos por um núcleo aminociclitol (streptamina, streptidina ou 2-deoxistreptamina) juntamente com açúcares aminados ligados por ligações glicosídicas. Os açúcares aminados permitem a ocorrência de interações com moléculas aniônicas como por exemplo o rRNA bacteriano (Yu *et al.*, 2017).

Os fármacos pertencentes a este grupo ligam-se à subunidade 30S dos ribossomas bacterianos e alteram a síntese proteica. Tal como na figura em baixo ilustrado (figura 7), podem fazê-lo de três formas distintas. A primeira (A) corresponde ao bloqueio da iniciação da síntese da proteína no codão AUG (codão de iniciação), o que faz com que a proteína não seja formada. Conseguem para além disso o término prematuro da leitura do mRNA, resultando em proteínas inacabadas. Por outro lado (C) os aminoglicosídeos incorporam não polipéptido em formação aminoácidos incorretos, que leva a proteínas não funcionais (Chabner & Knollmann, 2011).

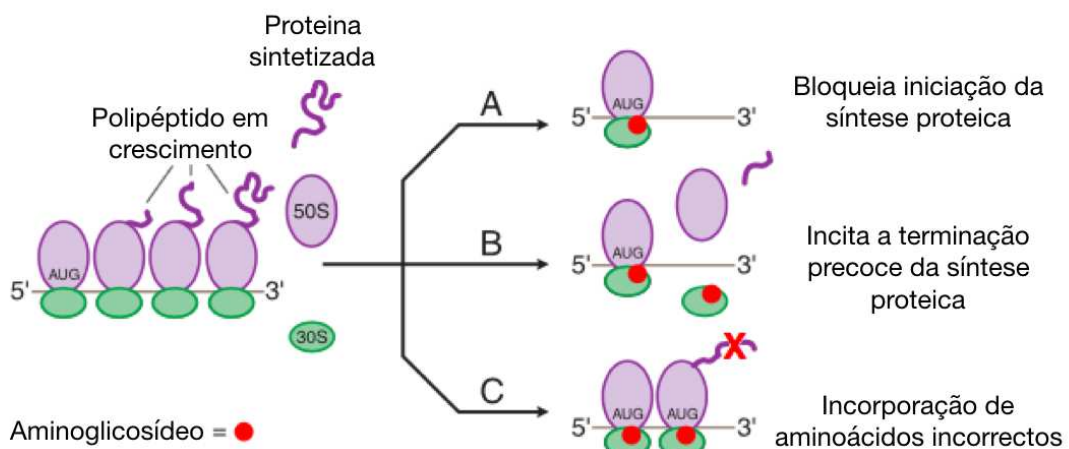


Figura 12 - Mecanismo de ação dos aminoglicosídeos. Adaptado de (Chabner & Knollmann, 2011).

Estes compostos são muito pouco absorvidos quando ministrados por via oral, devido à natureza polar da molécula, sendo apenas absorvido para a corrente sanguínea cerca de 1% do fármaco ao longo do trato gastrointestinal. As vias de administração mais usadas são por isso a endovenosa ou intramuscular, ou então ainda por via tópica através de gotas para os ouvidos, sendo excretados na urina (Forge & Schacht, 2000).

Os aminoglicosídeos possuem nefrotoxicidade, podendo chegar a atingir 20% dos casos de pacientes medicados com estes fármacos. Esta nefrotoxicidade deve-se ao fato da ocorrência da inibição de uma fosfolipase lisossomal nos túbulos proximais dos rins, provocando assim uma acumulação do fármaco que faz com que não exista uma filtração glomerular tao eficiente, que poderá em casos extremos resultar em necrose das células renais. Estes fármacos, para alem disso, apresentam uma marcada ototoxicidade, resultando em perdas auditivas que podem ou não ser reversíveis. Estes efeitos previamente descritos aumentam com a dose e com o tempo de prescrição da terapêutica, bem como devido às interações medicamentosas com a vancomicina, diuréticos e cefalosporinas (Yagiela *et al.*, 2011).

Antigamente eram medicamentos muito usados, no entanto têm vindo a ser mais restrito o seu uso, dadas as suas propriedades nefrotóxicas e a sua ototoxicidade, assim como o desenvolvimento de resistências devido ao seu uso generalizado (S. B. Singh *et al.*, 2017).

Não apresentam qualquer vantagem ou indicação no seu uso em medicina dentária, exceto quando testes microbiológicos de sensibilidade e de cultura bacteriana assim o indicarem (Yagiela *et al.*, 2011).

2.1.8 Sulfonamidas

As moléculas que continham o grupo sulfonamida foram os primeiros antibacterianos a ser usados no tratamento de infecções sistêmicas, por volta do ano 1932. Interferem na normal síntese do ácido fólico que se verifica ser necessária para a viabilidade de muitos microorganismos (Uhlemann, Seidel, & Müller, 2017).

Sulfanilamida é considerado o precursor das sulfonamidas, correspondendo a um análogo do ácido para-aminobenzoico (PABA) estrutural e electronicamente e conseqüentemente, inibe a síntese de dihidropteroato ligando-se não-covalentemente ao seu núcleo ativo (Uhlemann *et al.*, 2017).

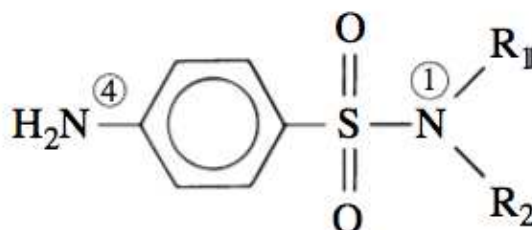


Figura 4 - Estrutura química básica das sulfonamidas. Adaptado de (Yagiela *et al.*, 2011).

Como efeitos adversos, surgem os vômitos e as náuseas, discrasias sanguíneas, alergia cutânea e ainda prurido. Casos de anafilaxia podem acontecer ao tomar estes antibióticos, no entanto consideram-se raros. Em pacientes que desenvolveram SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), surge em cerca de 70% dos casos febre e alergias nos tecidos cutâneos. Estes compostos aumentam a potencia dos anticoagulantes orais, assim como podem diminuir a atividade da ciclosporina (Yagiela *et al.*, 2011).

São normalmente usados em infecções urinárias, respiratórias e gastrointestinais, cobrindo diversas estirpes bacterianas no seu espectro de ação, como a *Aeromonas*, *Nocardia* e *S. maltophilia*. É também usada como fármaco alternativo em infecções causadas por MRSA, *S. pneumoniae*, entre outras. Já em medicina dentária, não existe qualquer indicação para o seu uso atualmente (Yagiela *et al.*, 2011).

3. Aplicabilidade em Medicina Dentária

O uso de antibióticos em medicina dentária apresenta duas grandes vertentes: a profilaxia e o tratamento de infecções propriamente dito (Oberoi, Dhingra, Sharma, & Sardana, 2015).

A indicação de terapia com recurso a antimicrobianos em medicina dentaria é limitada, uma vez que a maior parte das doenças relacionadas com os dentes ou tecidos periodontais são solucionadas através de procedimentos clínicos sem a utilização de medicação antibiótica (Dar-Odeh, Abu-Hammad, Al-Omiri, Khraisat, & Shehabi, 2010).

Atualmente existe um excesso de aplicação inadequada e desnecessária de antibióticos, devido tanto a falta de atualização por parte do clinico bem como o uso empírico dos fármacos por parte dos mesmos, levando assim a uma sobre-prescrição de medicamentos (Dar-Odeh *et al.*, 2010).

Este uso desmesurado de fármacos antimicrobianos está diretamente correlacionado com o aparecimento de resistências aos antibióticos e também com a ocorrência de efeitos secundários no paciente, desde choque anafilático a perturbações gastrointestinais (Cope & Chestnutt, 2014).

Os pacientes comparecem à consulta, grande parte das vezes, devido a quadros de dor associados a processos inflamatórios. Este tipo de patologia corresponde frequentemente a desordens pulpares agudas ou crónicas, que como foi supra citado, necessitam de um tratamento operativo e não farmacológico (Dar-Odeh *et al.*, 2010).

Casos em que o uso de terapia antibiótica empírica esta indicada são aqueles onde existe uma infeção oral estabelecida e acompanhada por pirexia, trismos, linfadenopatias ou disfagia (Cope & Chestnutt, 2014).

Por outro lado, existe também a prescrição de antibióticos associada a fatores não-clínicos, como a expectativa do doente em que lhe seja prescrito o fármaco, conveniência, falta de atualização de conhecimento do clínico ou experiências anteriores que influenciem a atual prescrição (Oberoi *et al.*, 2015).

3.1 Indicação de antibioterapia em patologia dentária

A prescrição de terapia antibiótica está muitas vezes contra-indicada segundo as normas e *guidelines* impostas pelas mais credenciadas organizações (ADA, DGS, AHA, CDC). Em casos de pulpíte, alveolite fibrinolítica e no abscesso periodontal sem manifestações sistémicas não se deverá proceder a toma de antibióticos (Norma DGS N° 064/2011).

No entanto, existem diversas patologias e quadros clínicos que necessitam da aplicação de fármacos com propriedades antimicrobianas, acompanhadas frequentemente de procedimentos clínicos, funcionando como coadjuvantes e atuando sinergicamente (José, Mart, Jim, Velasco-Ortega, & Crespo-Gallardo, n.d.).

As infeções em medicina dentária são consideradas infeções polimicrobianas, envolvendo organismos anaeróbios, aeróbios e anaeróbios facultativos, incorporando microorganismos gram-negativos e gram-positivos, sendo que as bactérias mais comumente encontradas são *Streptococci spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.* e *Fusobacterium spp.* (Tancawan *et al.*, 2015).

Devido a esta diversidade de estirpes bacterianas surge a necessidade de, quando indicado, efetuar a prescrição de um antibacteriano de largo espectro que englobe o máximo de grupos bacterianos normalmente presentes nas infeções odontogénicas possível (Tancawan *et al.*, 2015).

INDICADO	CONTRA-INDICADO
<ul style="list-style-type: none"> - Pericoronarite; - Abscesso periapical/dentoalveolar com sinais e sintomas sistêmicos “SSS”; - Gengivite ulcerativa necrosante; - Periodontite ulcerativa necrosante; - Abscesso periodontal com “SSS”; - Periodontite no adulto; - Osteomielite supurada; - Infecções graves, como celulite e fascíte necrosante; - Periodontite agressiva no adolescente. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pulpite (reversível e irreversível); - Alveolite fibrinolítica; - Abscesso periodontal sem “SSS”.

Tabela 5 - Indicações de antibioterapia em medicina dentária. (Norma DGS Nº 064/2011).

Os medicamentos que contêm amoxicilia, amoxicilina com ácido clavulânico, clindamicina ou ainda a junção de amoxicilina com metronidazol cobrem praticamente na sua maioria o espectro de ação abrangente para a maior parte das infecções odontogénicas (Norma DGS Nº 064/2011).

Na tabela que se segue (tabela nº 6) estão referidas as terapêuticas de 1ª linha e as secundárias para cada uma das patologias onde está indicada a antibioterapia. Esta deverá ser o mais curta possível e com o agente antimicrobiano com o espectro de ação mais reduzido, sendo ainda preferível a monoterapia antibiótica em relação ao uso de mais do que fármaco. Para além disso, como já referido anteriormente, uma terapia cirúrgica ou tratamento dentário deverão acompanhar sempre que possível a terapia com antibióticos, tendo que, o tempo entre os dois, ser o mais aproximado um do outro possível (Norma DGS Nº 064/2011).

PATOLOGIA	TERAPÊUTICA
PERICORONARITE	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilina, 1ª linha; - Amoxicilina + ác. Clavulânico (em caso de suspeita de presença de β-lactamases); - Clindamicina, como alternativa (em caso de alergia).
ABCESSO PERIAPICAL/DENTOALVEOLAR COM “SSS”	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilina, 1ª linha; - Amoxicilina + ác. Clavulânico (em caso de suspeita de presença de β-lactamases); - Clindamicina, como alternativa (em caso de alergia).
GENGIVITE ULCERATIVA NECROSANTE	<ul style="list-style-type: none"> - Metronidazol, 1ª linha; - Metronidazol + amoxicilina, 1ª linha.
PERIODONTITE ULCERATIVA NECROSANTE	<ul style="list-style-type: none"> - Metronidazol, 1ª linha; - Metronidazol + amoxicilina, 1ª linha.
ABCESSO PERIODONTAL COM “SSS”	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilina, 1ª linha; - Clindamicina, como alternativa (em caso de alergia); - Azitromicina, como alternativa (em caso de alergia).
PERIODONTITE NO ADULTO	<ul style="list-style-type: none"> - Metronidazol, 1ª linha; - Metronidazol + amoxicilina, 1ª linha; - Clindamicina, como alternativa (em caso de alergia). - Tetraciclina, (caso o agente etiológico seja <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>).
OSTEOMIELITE SUPURADA	<ul style="list-style-type: none"> - Antibiótico escolhido com base no agente etiológico.

PATOLOGIA	TERAPÊUTICA
INFEÇÕES GRAVES, COMO CELULITE E FASCEÍTE NECROSANTE	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilina + ác. Clavulânico, 1ª linha (quando houver condições para tratar em ambulatório); - Clindamicina, como alternativa (em caso de alergia); - Penicilina G + metronidazol ou penicilina G + Clindamicina (em caso de internamento); - Associar aminoglicosídeo (em casos mais graves, ou presença de complicações).
PERIODONTITE AGRESSIVA NO ADOLESCENTE	<ul style="list-style-type: none"> - Metronidazol + amoxicilina, 1ª linha; - Tetraciclina, como alternativa.

Tabela 6 - Terapêutica para diversas patologias em Medicina Dentária. (Norma DGS Nº 064/2011).

3.2 Profilaxia da endocardite bacteriana

Quando ocorre uma alteração no equilíbrio presente na cavidade oral e existe uma via de entrada de bactérias na circulação, podemos estar perante após algum tempo um quadro de desenvolvimento de endocardite bacteriana (Hossaini-zadeh, 2016).

A endocardite bacteriana corresponde à entrada de bactérias na corrente sanguínea que mais tarde se replicam e criam uma “vegetação” de células que se aloja usualmente nas válvulas cardíacas ou em superfícies implantares.

O desenvolvimento de endocardite processa-se em várias fases (Hossaini-zadeh, 2016):

⇒ Primeiramente ocorre a formação de uma endocardite trombótica não bacteriana (ETNB). Isto acontece com a formação de um aglomerado de células (plaquetas e fibrina) que se aloja no tecido cardíaco devido à presença de uma zona com

algum tipo de lesão endotelial previamente estabelecida, causadas por cardiopatias subjacentes.

- ⇒ A segunda fase no desenvolvimento da endocardite bacteriana, advém de uma bacteriemia transitória, que consiste na entrada de microorganismos na corrente sanguínea após a ocorrência de qualquer trauma ou outro tipo de acontecimento que envolva a criação de uma zona de fácil acesso que possibilite a sua entrada.
- ⇒ Posteriormente a isto, já com os microorganismos presentes na corrente sanguínea, estes vão-se aderir à vegetação ou à lesão endotelial já existente e colonizar o local, proliferando muitas vezes sem que o sistema imune do hospedeiro os consiga eliminar devido ao seu difícil acesso.

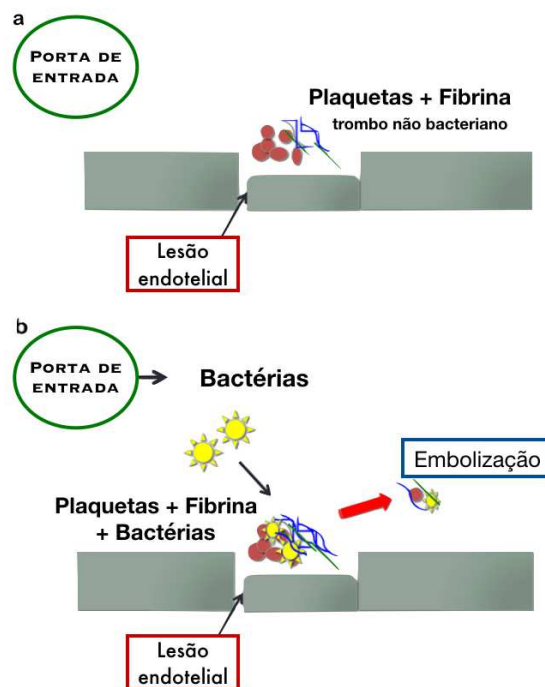


Figura 14 - Evolução da endocardite bacteriana. a) formação do trombo fibrino-plaquetário b) adesão das bactérias ao trombo e formação da vegetação. Adaptado de (Di Filippo, 2017).

3.2.1 Causas da endocardite

Diversas causas estão associadas a entrada de bactérias na corrente sanguínea que são potencialmente causadoras de endocardite.

Comportamentos como a simples escovagem de dentes ou a formação de uma laceração durante a mastigação numa refeição constituem por si só locais de entrada para as bactérias. Por outro lado, doenças sexualmente transmissíveis, doença inflamatória intestinal ou de pele e pacientes em processo de hemodiálise, são também possíveis causas da penetração de microorganismos na circulação. Ainda comportamentos de risco como a partilha de agulhas ou seringas também acrescem na lista de prováveis causas (Cahill, Dayer, Prendergast, & Thornhill, 2017; González Navarro, Jané Salas, Estrugo Devesa, López López, & Viñas, 2017).

Os microorganismos atingem a corrente sanguínea com relativa facilidade devido à elevada vascularização da cavidade oral e à facilidade com que ocorrem traumas tecidulares neste local (Cahill *et al.*, 2017).

Estavam mais associados à bacteriemia procedimentos dentários invasivos, como extrações dentárias ou cirurgias periodontais, no entanto atualmente sabe-se que pequenas atividades rotineiras como lavar os dentes ou mastigar uma pastilha são suficientes para acontecerem episódios de bacteriemia transitória, especialmente naqueles que possuem uma higiene deficitária (González Navarro *et al.*, 2017).

Cerca de 20% dos pacientes que mastigam uma pastilha apresentam um processo de bacteriemia transitória. Para além disso, em pacientes com doença periodontal estabelecida e ativa a bacteriemia é detetada em 75% dos pacientes em estudo (Hossainizadeh, 2016).

3.2.2 Estado atual da prescrição

Atualmente as *guidelines* europeias e da *American Heart Association* (AHA) indicam que deverá ser efetuada profilaxia antibiótica em pacientes de alto risco apenas e em determinados procedimentos dentários (Cahill *et al.*, 2017).

Os pacientes considerados de alto risco segundo a Direção Geral de Saúde (DGS), correspondem aos seguintes grupos (norma da DGS nº 006/2012):

- ⇒ Pacientes com prótese valvular cardíaca ou outro material protético utilizado na reparação das válvulas;
- ⇒ Pacientes que tenham sido alvo de um transplante de coração com doença valvular cardíaca;
- ⇒ Que apresentem história de endocardite bacteriana previa;
- ⇒ Doentes com cardiopatia congénita:
 - Cianótica, sem intervenção cirúrgica, ou em caso de cirurgia com danos residuais, *shunts* paliativos ou condutos;
 - Caso tenha sido corrigida e inserido material protético durante os seis meses após a cirurgia;
 - Caso tenha sido corrigida e apresente danos residuais na zona adjacente ao local do dispositivo implantado.

Segundo a norma da DGS nº 006/2012, estão ilustrados na tabela seguinte os diferentes procedimentos em que existe ou não a necessidade da realização de profilaxia antibiótica para a endocardite bacteriana:

Necessidade de Profilaxia	Sem necessidade de Profilaxia
<ol style="list-style-type: none">1. Extração dentária2. Procedimentos periodontais3. Destartarização e curetagem subgingival4. Colocação de implantes5. Reimplantação de dentes avulsivos6. Instrumentação endodôntica ou cirurgia apical7. Colocação de fio de retração gengival8. Colocação de bandas ortodônticas9. Anestesia intraligamentar	<ol style="list-style-type: none">1. Injeção anestésica através de tecido não infetado2. Realização de radiografias dentárias3. Colocação, ajuste ou remoção de sistemas de ortodôncia4. Queda de dentição temporária5. Sangramento por traumatismo dos lábios ou mucosa oral

Para a realização de profilaxia para esta patologia, deverá proceder-se à toma única de 2 gramas de amoxicilina, 30-60 minutos antes do procedimento dentário. Caso este protocolo não tenha sido efetuado antes do início do tratamento, deverá então realizar-se até duas horas após o mesmo, ficando assim ainda garantido o efeito profilático da amoxicilina (norma da DGS nº 006/2012).

No quadro abaixo, verifica-se as diferentes alternativas de medicação para pacientes incapazes de administração por via oral, pacientes alérgicos à penicilina e pacientes alérgicos à penicilina onde não existe a possibilidade de administração por via oral (norma da DGS nº 006/2012).

Via de administração	Antibiótico	Criança *	Adulto
Oral	Amoxicilina	50 mg/kg	2g
Impossibilidade de administração por via oral	Ampicilina ou Cefazolina / Ceftriaxone	50 mg/kg IM ou IV	2 g IM ou IV
		50 mg/kg IM ou IV	1g IM ou IV
Alergia à penicilina ou ampicilina - por via oral	Cefuroxima axetil ^{**1} ou	40 mg/kg	1 g
	Clindamicina ou	20 mg/kg	600 mg
	Azitromicina/Claritromicina	15 mg/kg	500 mg
Alergia à penicilina ou ampicilina - impossibilidade de via oral	Cefazolina**/ Ceftriaxone**	50 mg/kg IM ou IV	1g IM ou IV
	Clindamicina	20 mg/kg IM ou IV	600 mg IM ou IV

*Na criança a dose máxima é a recomendada para o adulto

** Em doentes com história de anafilaxia, urticária ou angioedema por penicilina ou ampicilina não devem ser administradas cefalosporinas

¹ ou dose equivalente de cefalosporina de 1ª ou 2ª geração

Figura 15 - Procedimentos dentários e a necessidade de profilaxia antibiótica para a endocardite bacteriana. (Adaptado da norma 006/2012 da DGS).

3.3 Considerações práticas no dia-a-dia da prescrição de antibióticos em Medicina Dentária

Pacientes pediátricos

Uma vez que os pacientes pediátricos apresentam peculiaridades na sua fisiologia e farmacocinética, a aplicação de fármacos antibacterianos na terapêutica deverá ser feita criteriosamente. Diversos fatores como o peso, idade, tamanho, estadió de desenvolvimento, estado nutricional, entre outros, influenciam o fármaco e a dose a ser administrada, uma vez que os órgãos e tecidos da criança ainda se encontram em pleno desenvolvimento e formação (Guimarães *et al.*, 2006).

Relativamente à absorção na criança, esta poderá apresentar alguma dificuldade na deglutição, sendo por isso aconselhado o uso de suspensões ou xarope. Para além disso a criança possui um aumento no pH gástrico, sendo este mais um fator influenciador na absorção do medicamento. Relativamente a fármacos antibacterianos que são administrados topicamente, é necessário algum cuidado, uma vez que os pacientes pediátricos apresentam uma maior permeabilidade da pele (Carmo, Amadei, Pereira, & Silveira, 2009).

Quanto à distribuição de fármaco, as crianças possuem menor quantidade de tecido adiposo, maior quantidade de água corporal e a ligação do antibiótico que está ligada a proteínas plasmáticas aumenta com a idade, sendo mínima no início da vida. Ainda relativamente a distribuição, a permeabilidade da barreira hematoencefálica é maior em pacientes pediátricos, logo será necessário um ajuste em fármacos que possuam esta capacidade de atravessar a barreira.

Como tal, a dose a ser administrada deverá ter em conta a seguinte fórmula:

$$\text{Dose pediátrica} = \frac{\text{dose do adulto} \times \text{peso (kg)}}{70 \text{ kg}}$$

Na área da medicina dentaria, as situações onde se usa mais frequentemente antibioterapia são (Carmo *et al.*, 2009; Guimarães *et al.*, 2006):

⇒ Edema facial agudo de origem dentária:

Caso o paciente pediátrico apresente um quadro de celulite ou edema facial marcado secundários a uma infecção odontogénica deveser receber cuidados imediatos, sendo que em muitos casos a intervenção cirúrgica está indicada, contribuindo assim para um mais rápido desfecho da infecção. Deveser tida em consideração a idade do paciente, a severidade do estado infeccioso, possibilidade de aplicação de anestesia e também o estado geral da saúde da criança, onde sinais de envolvimento a nível sistémico aumentam a emergência do tratamento. Neste ultimo caso serà aconselhada a prescrição de antibioterapia, sendo a amoxicilina a primeira escolha, podendo também ser ministrada juntamente com metronidazole caso se suspeite de microorganismos anaeróbios.

⇒ Trauma dentário:

Està descrita na literatura a aplicação de antibióticos para situações de avulsão dentaria com ápex aberto ou fechado. A medicação por excelência seria doxiciclina (12 em 12 horas, durante sete dias), no entanto é indispensável ter em conta a idade da criança, uma vez que as tetraciclina promovem colorações dentarias indesejáveis de dentes permanentes em formação. Portanto como alternativa deveser ministrada amoxicilina, também de 12 em 12 horas durante 7 dias. Para além disso poderà ser aplicado antibiótico tópico para a indução da revascularização em dentes imaturos não-vitais. No caso de luxação dentaria em dentes decíduos, não está normalmente indicada antibioterapia.

⇒ Doença periodontal pediátrica:

Em casos de gengivite induzida por placa não esta indicada a antibioterapia, no entanto em quadros de periodontite agressiva onde o paciente é incapaz de controlar o crescimento de patogéneos periodontais por existência de uma deficiência no sistema imune, deveser administrada uma terapia antibiótica mas sempre associada a um tratamento corretivo dentário. Serà prescrito neste caso metronidazole em associação com amoxicilina.

⇒ Doenças virais

As doenças de origem viral não têm indicação de aplicação de antibióticos, à exceção da existência de infecção bacteriana associada.

Idosos

Neste grupo etário, toda a farmacocinética se encontra alterada, fazendo com que seja necessária a aplicação de cuidados específicos aquando da prescrição de fármacos, tendo sempre em conta as patologias existentes em cada individuo e as reações adversas que estas podem provocar. Com o aumentar da idade, existem alterações como (Arriola Riestra, Santos Marino, Martínez Rodríguez, Barona Dorado, & Martínez-González, 2009):

- ⇒ Diminuição da produção de suco gástrico;
- ⇒ Aumento do pH estomacal;
- ⇒ Diminuição da taxa de esvaziamento gástrico;
- ⇒ Diminuição da motilidade intestinal;
- ⇒ Menor quantidade de massa muscular;
- ⇒ Menor quantidade da percentagem de água corporal;
- ⇒ Diminuição da superfície de absorção;
- ⇒ Diminuição do fluxo sanguíneo esplénico.

Cuidados a ter segundo cada grupo antibiótico (Arriola Riestra *et al.*, 2009):

Beta-lactâmicos – Fármaco de eleição devido à sua baixa toxicidade e ao fato de serem bem tolerados pelo organismo. No entanto deve ser tido em conta que o tempo de semi-vida se encontra aumentado nos idosos e existe o risco de aumentar o tempo de trombina e protrombina.

Quinolonas – Apresentam poucos efeitos adversos, sendo consideravelmente seguras.

Clindamicina – Existe um risco de provocar colite pseudomembranosa nos idosos em particular.

Tetraciclina – Podem agravar, caso exista, a insuficiência renal do idoso.

Metronidazole – Alguns autores aconselham a redução da dose administrada em cerca de 30 a 40%, uma vez que este composto apresenta metabolização hepática e eliminação renal e por isso os seus níveis séricos podem-se encontrar aumentados.

Macrólidos – Parece ser uma alternativa válida aos fármacos beta-lactâmicos uma vez que não se observam alterações relacionadas com a idade.

Gravidez e aleitamento

Os fármacos antibacterianos consistem em cerca de 80% dos medicamentos prescritos à mulher durante a gravidez. A existência de infeções durante a gestação, o parto e o período pré e pós-natal influenciam para além da mãe, o feto/criança, por isso as infeções são consideradas a principal causa de nascimentos pré-termo durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez (Mylonas, 2011).

Os efeitos adversos e teratogénicos causados pela administração de fármacos durante a gestação e aleitamento são alvo de elevada preocupação da classe médica no que concerne às mulheres grávidas, uma vez que estas alterações podem revelar-se prejudiciais para a mãe e fatais para o feto (Mylonas, 2011).

Contraceptivos orais: em situações em que a paciente feminina esteja a tomar contraceptivos orais deverá ser tido em consideração que, no caso de administração concomitante de antimicrobianos estes poderão causar perda de eficácia dos contraceptivos, existindo portanto risco de gravidez. Terão que aplicar-se outros métodos contraceptivos (Carmo *et al.*, 2009).

Penicilinas	<p>1ª linha em mulheres em período de gestação e aleitamento.</p> <p>Boa permeabilidade placentária.</p> <p>Não existem indicações de problemas fetais devido ao seu uso.</p>
Macrólidos	<p>Não existe informação suficiente, pelo que deverão ser selecionados com cautela.</p> <p>Estolato de eritromicina não deverá ser administrado no 2º e 3º trimestre de gravidez.</p>
Aminoglicosídeos	<p>Não foram reportados quaisquer efeitos teratogênicos até à data.</p> <p>Cuidado devido à ligação seletiva que apresentam aos rins do feto, podendo causar danos nos mesmos.</p>
Metronidazole	<p>Experiências em animais sugerem o aparecimento de efeitos carcinogênicos e mutagênicos no feto.</p> <p>Não aconselhável o uso no primeiro trimestre de gravidez.</p>
Clindamicina	<p>Não são conhecidos até hoje efeitos deletérios no feto.</p> <p>Deverá ser usado somente para infecções causadas por anaeróbios e no caso de impedimento de prescrição de penicilinas e cefalosporinas, dada a existência de potenciais efeitos adversos para a mãe.</p>
Sulfonamidas	<p>São consideradas antibióticos de segunda linha durante o período de gravidez.</p>
Tetraciclina	<p>Todas as tetraciclina estão contraindicadas a partir da 16ª semana de gravidez.</p>

Tabela 7 - Uso de antibióticos durante a gravidez. Adaptado de (Mylonas, 2011).

CONCLUSÃO

Será sempre necessário o uso de antibioterapia em medicina dentária, tanto de maneira profilática como com o intuito de eliminar uma infecção existente. No entanto existem determinados cuidados a ter e informações a ponderar, dada a importância desta classe de fármacos para a geração atual, bem como para as gerações vindouras.

Nesta área específica da medicina, o antibiótico preconizado para a maioria dos casos é a amoxicilina, por vezes isolada ou por outro lado, em associação com um inibidor das β -lactamases, cobrindo praticamente todo o espectro de atividade das infecções odontogénicas e não odontogénicas da cavidade oral.

Deverá ser tido em consideração, para além disso, que o uso de terapia antibacteriana pode muitas vezes ser evitado usando apenas tratamentos causais, como desbridamento, drenagem ou prescrição de outros fármacos com propriedades analgésicas ou anti-inflamatórias.

No ato da prescrição terá então que ser incluído na ponderação da terapêutica a usar todos estes pontos, desde a indicação de cada fármaco até às características individuais de cada paciente, de maneira a chegar a uma conclusão com base em evidência científica e com o objetivo de obter o melhor resultado para a efeméride pela qual o paciente compareceu na consulta.

III. BIBLIOGRAFIA

- Andrews, J. M. (2001). Determination of minimum inhibitory concentrations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 48(suppl_1), 5–16. https://doi.org/10.1093/jac/48.suppl_1.5
- Andriole, V. T. (2005). The Quinolones: Past, Present, and Future. *Clinical Infectious Diseases*, 41(Supplement 2), S113–S119. <https://doi.org/10.1086/428051>
- Arriola Riestra, I., Santos Marino, J., Martínez Rodríguez, N., Barona Dorado, C., & Martínez-González, J. M. (2009). Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas en los tratamientos habituales del paciente gerodontológico. *Avances En Odontoestomatología*, 25(1), 29–34. <https://doi.org/10.4321/S0213-12852009000100004>
- Athamna, A., Athamna, M., Medlej, B., Bast, D. J., & Rubinstein, E. (2004). In vitro post-antibiotic effect of fluoroquinolones, macrolides, -lactams, tetracyclines, vancomycin, clindamycin, linezolid, chloramphenicol, quinupristin/dalfopristin and rifampicin on *Bacillus anthracis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 53(4), 609–615. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh130>
- Auer, G. K., & Weibel, D. B. (2017). Bacterial Cell Mechanics. *Biochemistry*, 56(29), 3710–3724. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.7b00346>
- Ballow, C. H., & Amsden, G. W. (1992). Azithromycin: The First Azalide Antibiotic. *Annals of Pharmacotherapy*, 26(10), 1253–1261. <https://doi.org/10.1177/106002809202601014>
- Cabrera-Perez, J., Badovinac, V. P., & Griffith, T. S. (2017). Enteric immunity, the gut microbiome, and sepsis: Rethinking the germ theory of disease. *Experimental Biology and Medicine*, 242(2), 127–139. <https://doi.org/10.1177/1535370216669610>
- Cahill, T. J., Dayer, M., Prendergast, B., & Thornhill, M. (2017). Do patients at risk of infective endocarditis need antibiotics before dental procedures? *BMJ*, j3942. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3942>

- Carmo, E. D. do, Amadei, S. U., Pereira, A. C., & Silveira, V. Á. S. (2009). Prescrição medicamentosa em odontopediatria. *Revista de Odontologia Da UNESP*, 28(4), 256–262. Disponível em <http://rou.hostcentral.com.br/PDF/v38n4a10.pdf>
- Chabner, B. A., & Knollmann, B. C. (2011). *Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. (J. F. Shanahan & C. Naglieri, Eds.) (12th ed.). China.
- Cope, A. L., & Chestnutt, I. G. (2014). Inappropriate Prescribing of Antibiotics in Primary Dental Care: Reasons and Resolutions. *Primary Dental Journal*, 3(4), 33–37. <https://doi.org/10.1308/205016814813877333>
- Correia, S., Poeta, P., Hébraud, M., Capelo, J. L., & Igrejas, G. (2017). Mechanisms of quinolone action and resistance: where do we stand? *Journal of Medical Microbiology*, 66(5), 551–559. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000475>
- Czyrski, A. (2017). Analytical Methods for Determining Third and Fourth Generation Fluoroquinolones: A Review. *Chromatographia*, 80(2), 181–200. <https://doi.org/10.1007/s10337-016-3224-8>
- Dar-Odeh, N., Abu-Hammad, Al-Omiri, Khraisat, & Shehabi. (2010). Antibiotic prescribing practices by dentists: a review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 6, 301. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S9736>
- Di Filippo, S. (2017). Antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse dans les cardiopathies congénitales. *La Presse Médicale*, 46(6), 606–611. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.05.016>
- Dinos, G. P. (2017). The macrolide antibiotic renaissance. *British Journal of Pharmacology*, 174(18), 2967–2983. <https://doi.org/10.1111/bph.13936>
- Egan, A. J. F., Cleverley, R. M., Peters, K., Lewis, R. J., & Vollmer, W. (2017). Regulation of bacterial cell wall growth. *The FEBS Journal*, 284(6), 851–867. <https://doi.org/10.1111/febs.13959>
- El-Gamal, M. I., Brahim, I., Hisham, N., Aladdin, R., Mohammed, H., & Bahaeldin, A. (2017). Recent updates of carbapenem antibiotics. *European Journal of Medicinal*

- Chemistry*, 131, 185–195. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.03.022>
- Fàbrega, A., Madurga, S., Giralt, E., & Vila, J. (2009). Mechanism of action of and resistance to quinolones, 2, 40–61. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7915.2008.00063.x>.
- Forge, A., & Schacht, J. (2000). Aminoglycoside Antibiotics. *Audiology and Neuro-Otology*, 5(1), 3–22. <https://doi.org/10.1159/000013861>
- González Navarro, B., Jané Salas, E., Estrugo Devesa, A., López López, J., & Viñas, M. (2017). Bacteremia Associated With Oral Surgery: A Review. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 17(3), 190–204. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2016.12.001>
- Goolsby, T. A., Jakeman, B., & Gaynes, R. P. (2017). Clinical relevance of metronidazole and peripheral neuropathy: a systematic review of the literature. *International Journal of Antimicrobial Agents*. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.08.033>
- Guimarães, S., Moura, D., & Silva, P. S. da. (2006). *Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas (5ª)*. Porto: Porto Editora.
- Hossaini-zadeh, M. (2016). Current Concepts of Prophylactic Antibiotics for Dental Patients. *Dental Clinics of North America*, 60(2), 473–482. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2015.12.002>
- José, J., Mart, J., Jim, C., Velasco-Ortega, E., & Crespo-Gallardo, I. (n.d.). Worldwide pattern of antibiotic prescription in endodontic infections, 1–9. <https://doi.org/10.1111/idj.12287>
- Katzung, B. D., & Trevor, A. J. (2015). *Basic & Clinical Pharmacology* (13th ed.). McGraw-Hill Education.
- Kester, M., Karpa, K. D., & Vrana, K. E. (2012). *Elsevier's Integrated Review Pharmacology* (2nd ed.). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Kong, K.-F., Schneper, L., & Mathee, K. (2010). Beta-lactam antibiotics: from antibiosis to resistance and bacteriology. *APMIS*, 118(1), 1–36. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2009.02563.x>

- Leekha, S., Terrell, C. L., & Edson, R. S. (2011). General Principles of Antimicrobial Therapy. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(2), 156–167. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0639>
- Liu, Y., & Breukink, E. (2016). The Membrane Steps of Bacterial Cell Wall Synthesis as Antibiotic Targets. *Antibiotics*, 5(3), 28. <https://doi.org/10.3390/antibiotics5030028>
- MacKenzie, F. M., & Gould, I. M. (1993). The post-antibiotic effect. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 32(4), 519–537. <https://doi.org/10.1093/jac/32.4.519>
- Marosevic, D., Kaevska, M., & Jaglic, Z. (2017). Resistance to the tetracyclines and macrolide-lincosamide-streptogramin group of antibiotics and its genetic linkage – a review. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 24(2), 338–344. <https://doi.org/10.26444/aaem/74718>
- Mylonas, I. (2011). Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 283(1), 7–18. <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1646-3>
- Oberoi, S. S., Dhingra, C., Sharma, G., & Sardana, D. (2015). Antibiotics in dental practice: how justified are we. *International Dental Journal*, 65(1), 4–10. <https://doi.org/10.1111/idj.12146>
- Pankey, G. A., & Sabath, L. D. (2004). Clinical Relevance of Bacteriostatic versus Bactericidal Mechanisms of Action in the Treatment of Gram-Positive Bacterial Infections. *Clinical Infectious Diseases*, 38(6), 864–870. <https://doi.org/10.1086/381972>
- Papp-Wallace, K. M., Endimiani, A., Taracila, M. A., & Bonomo, R. A. (2011). Carbapenems: Past, Present, and Future. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(11), 4943–4960. <https://doi.org/10.1128/AAC.00296-11>
- Petković, H., Lukežič, T., & Šušković, J. (2017). Biosynthesis of Oxytetracycline by *Streptomyces rimosus*: Past, Present and Future Directions in the Development of Tetracycline Antibiotics. *Food Technology and Biotechnology*, 55(1), 3–13. <https://doi.org/10.17113/ftb.55.01.17.4617>

- Poulikakos, P., & Falagas, M. E. (2013). Aminoglycoside therapy in infectious diseases. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *14*(12), 1585–1597. <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.806486>
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2012). *Rang & Dale Farmacologia (7^a)*. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda.
- Roedler, R., Neuhauser, M. M., & Penzak, S. R. (2007). Does Metronidazole Interact with CYP3A Substrates by Inhibiting Their Metabolism Through This Metabolic Pathway? Or Should Other Mechanisms Be Considered? *Annals of Pharmacotherapy*, *41*(4), 653–658. <https://doi.org/10.1345/aph.1H401>
- Salvo, F., De Sarro, A., Caputi, A. P., & Polimeni, G. (2009). Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate : A safety review, (February). <https://doi.org/10.1517/14740330802527984>
- Singh, N. (2001). Preemptive Therapy Versus Universal Prophylaxis with Ganciclovir for Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases*, *32*(5), 742–751. <https://doi.org/10.1086/319225>
- Singh, S. B., Young, K., & Silver, L. L. (2017). What is an “ideal” antibiotic? Discovery challenges and path forward. *Biochemical Pharmacology*, *133*, 63–73. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.01.003>
- Sobel, R., & Sobel, J. D. (2015). Metronidazole for the treatment of vaginal infections. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *16*(7), 1109–1115. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1035255>
- Spížek, J., & Řezanka, T. (2016). Lincosamides: Chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance, and applications. *Biochemical Pharmacology*, *133*, 20–28. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.12.001>
- Tancawan, A. L., Pato, M. N., Abidin, K. Z., Asari, A. S. M., Thong, T. X., Kochhar, P., ... Barker, K. (2015). Amoxicillin / Clavulanic Acid for the Treatment of Odontogenic Infections : A Randomised Study Comparing Efficacy and Tolerability versus Clindamycin, 2015.

- Uhlemann, T., Seidel, S., & Müller, C. W. (2017). Laser desorption single-conformation UV and IR spectroscopy of the sulfonamide drug sulfanilamide, the sulfanilamide–water complex, and the sulfanilamide dimer. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, *19*(22), 14625–14640. <https://doi.org/10.1039/C7CP01464C>
- Walsh, C. (2003). *Antibiotics: actions, origins, resistance* (1st ed.). Washington, DC: ASM Press.
- Wang, J. (2009). Analysis of macrolide antibiotics, using liquid chromatography-mass spectrometry, in food, biological and environmental matrices. *Mass Spectrometry Reviews*, *28*(1), 50–92. <https://doi.org/10.1002/mas.20189>
- Wecker, L., Crespo, L. M., Dunaway, G., Faingold, C., & Watts, S. (2010). *Brody's Human Pharmacology Molecular to Clinical* (5th ed.). Philadelphia: Mosby Elsevier.
- Yagiela, J. A., Dowd, F. J., Johnson, B. S., Mariotti, A. J., & Neidle, E. A. (2011). *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry* (6th ed.). Missouri: Elsevier Inc.
- Yu, Y., Zhang, Q., & Deng, Z. (2017). Parallel pathways in the biosynthesis of aminoglycoside antibiotics. *F1000Research*, *6*(May), 723. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11104.1>
- Zuckerman, J. M., Qamar, F., & Bono, B. R. (2009). Macrolides, Ketolides, and Glycylcyclines: Azithromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Tigecycline. *Infectious Disease Clinics of North America*, *23*(4), 997–1026. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.06.013>