

Cynthia Lalouni

Antibioterapia em medicina dentária, a luta contra as resistências : uma revisão
narrativa da literatura

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2020

Cynthia Lalouni

Antibioterapia em medicina dentária, a luta contra as resistências : uma revisão
narrativa da literatura

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2020

Cynthia Lalouni

Antibioterapia em medicina dentária, a luta contra as resistências : uma revisão
narrativa da literatura

Dissertação apresentada à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do
grau de Mestre em Medicina Dentária

Cynthia Lalouni

RESUMO

Hoje em dia, os médicos dentistas são grandes prescritores de antibióticos, no entanto devem estar cientes do crescente problema da resistência bacteriana aos antibióticos e ser prudentes na prescrição dos mesmos. A resistência aos antibióticos representa um dos desafios dos tempos actuais. É necessária uma tomada de consciência colectiva de todos dentistas e outros profissionais de saúde, bem como da população, para proteger a eficácia dos antibióticos.

Neste trabalho iremos abordar os modos de resistência das bactérias aos antibióticos, o papel do cirurgião-dentista neste combate contra a resistência aos antibióticos, bem como os meios de luta contra esta ameaça para a saúde pública.

Palavras-chave: “Antibióticos”, “Resistência aos Antibióticos”, “Profilaxia”, “Bactéria”, “Saúde Pública”, “Odontologia”

ABSTRACT

Nowadays, dentists are great prescribers of antibiotics, however they must be aware of the growing problem of bacterial resistance to antibiotics and be prudent in prescribing them. Antibiotic resistance represents one of the challenges of today. A collective awareness of dentist and other healthcare professionals as well as the general public is necessary to protect the effectiveness of antibiotics.

In this thesis we will discuss the ways in which bacteria resist antibiotics, the role of the dentist in this fight against antibiotic resistance, as well as the means of combating this threat to public health.

Keywords: “Antibiotics”, “Antibiotic resistance”, “Bacterium”, “Prophylaxis”, “Public health”, “Dentistry”

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar quero agradecer a Deus por me ter dado a força para chegar até aqui e a coragem para ultrapassar todas as dificuldades.

Ao meu orientador, Prof. Doutor Ricardo Magalhães quero agradecer por ter aceitado acompanhar-me, pelos seus conselhos, a sua simpatia e a disponibilidade.

A todos os docentes que contribuíram para a minha formação académica.

Aos meus pais e à minha irmãzinha, Cyrine, pelo amor incondicional que me dão. Agradeço por toda a estabilidade que sempre me deram e por todo o esforço que fizeram para que tudo isso fosse possível.

Um agradecimento eterno à minha avó, «Nana». Obrigada por me terem transmitido todos os valores que fazem de mim a mulher que sou hoje.

Ao meu marido, por sempre me ter apoiado, motivado e acreditado em mim nos momentos em que não o consegui fazer. Obrigada sobretudo por todo o carinho e todo o amor que me dá todos os dias.

Quero agradecer ao meu tio Abdallah, que me apoiou sempre como um irmão mais velho, por sempre motivar-me de dia para dia e por estar sempre presente independentemente da distância que nos separa.

Um obrigada aos meus outros tios e tias, aos meus primos e aos meus sogros.

À minha companheira de todas as horas, Karen, obrigada por todo o teu apoio durante estes anos, sem ti tudo teria sido muito mais difícil e com muito menos graça. Levo comigo todas as alegrias que partilhámos, todos os sucessos que alcançámos e as melhores amizades que a universidade me deu.

Agradeço à minha colega brasileira, Daniele, pela cumplicidade e amizade que construímos ao longo deste ano, por todas as partilhas e gargalhadas! Obrigada por toda a tua ajuda, contigo aprendi muitas coisas.

À minha amiga francesa, Pauline, que apesar do tempo e da distância, continuou a fazer parte da minha vida.

E ao meu avô, «Jidi» que olha por mim lá de cima. Espero que estejas orgulhoso de tudo o que consegui realizar. Todos os dias pensei em ti e é com emoção que te presto homenagem.

ÍNDICE

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
AGRADECIMENTOS	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	xiii
ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xiv
I. INTRODUÇÃO	1
1. Material e métodos	1
II. DESENVOLVIMENTO	2
1. Mecanismo de ação dos antibióticos	2
1.1. Os microrganismos da cavidade oral	2
1.2. Modo de ação dos antibióticos	2
i. Classificação dos antibióticos em odontologia	3
ii. As diferentes tipos de antibióticos	3
iii. Antibióticos que inibem a síntese das proteínas.....	3
a. Os macrólidos	4
b. Os macrolídeos semelhantes: lincosamidas e estreptograminas	4
c. As Ciclinas: Tetraciclina	4
iv. Antibióticos que inibem a síntese da parede bacteriana.....	5
a. Os β -lactâmicos	5

v.	Antibióticos que inibem o funcionamento do ADN.....	5
vi.	Antibióticos que provocam a destruição da membrana citoplasmática	6
vii.	Antibióticos que inibem as vias metabólicas	6
viii.	Mecanismos complexos ou desconhecidos	6
a.	Os Imidazoles	6
1.3.	Mecanismos de resistência das bactérias aos antibióticos	6
i.	Resistência “natural”	6
ii.	Resistência adquirida - Mecanismos bioquímicos	7
iii.	Resistência adquirida - Mecanismos genéticos.....	7
2.	Antibioterapia.....	8
2.1.	Noção de doentes com risco de infeção	8
2.2.	Antibioterapia profilática	9
i.	Terapia profilática	9
ii.	Casos de doentes com elevado risco de Endocardite Bacteriana (EB)	9
a.	Definição	9
b.	Profilaxia EB	9
c.	Atos contra-indicados	9
3.	Utilização de antibióticos por áreas principais da Medicina Dentária: Antibioterapia curativa	10
3.1.	Cirurgia.....	10
3.2.	Endodontia	10
3.3.	Periodontia	11

4. Meios de luta contra a resistência aos antibióticos	12
4.1. Utilização racional em medicina dentária	12
4.2. As recomendações de boas práticas	12
4.3. Relançar a investigação farmacêutica	13
4.4. Ferramentas de apoio à prescrição	13
III. DISCUSSÃO.....	14
IV. CONCLUSÃO	15
BIBLIOGRAFIA.....	16
ANEXOS.....	22
Tabela 1: Evolução das diretrizes para profilaxia de endocardite (Daly, 2017)	22
Tabela 2: Doentes de alto risco de EB (adaptada de DGS, 2014).....	22
Tabela 3: Resumo das regras de prescrição de antibióticos em patologia infecciosa de origem dentária e periodontal (adaptada de DGS, 2014)	23
Tabela 4: Antibióticos comumente usados para tratar infecções odontogênicas (Oberoi et al., 2015).....	24
Tabela 5: Objetivos da profilaxia antibiótica antes do procedimento cirúrgico (adaptada de Wray et al., 2003).....	24
Tabela 6: Frequência de uso de antibióticos específicos durante o tratamento de canal radicular (Mothanna, Ziad., 2017).	25
Tabela 7 : Percentagem de dentistas que prescreveram antibióticos para diferentes condições endodônticas (Mothanna, Ziad., 2017).....	25
Tabela 8 : Extracto dos procedimentos a seguir para cada dentista na prescrição de antibióticos em caso de infecções periodontais (adaptada de DGS, 2014).....	26

Tabela 9: Types of bacteria, according to requirement of oxygen for growth, isolated from upper respiratory tract and head and neck infections (Kirkwood, 2003)	27
Tabela 10: Modos de ação e mecanismos de resistência dos antibióticos comumente usados (Julian Davies e Dorothy Davies, 2010)	28
Tabela 11: Atos contra-indicados para os doentes com risco elevado de endocardite infecciosa. (adaptada de AFSSAPS, 2017).....	29
Gráfico 1: Tipos de antibióticos que seriam prescritos para a exodontia de terceiro molar mandibular incluso, por percentagem de respostas (Arteagoitia et al., 2016).	30
Gráfico 2: Número de novos antibióticos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) por um período de cinco anos, com base nos números fornecidos por Infectious (2012) Diseases Society of America (Boucher et al., 2013).....	31
Figura 2 – Número de prescrições de antibióticos por especialidade de medicina (Adaptado de Fluent et al., 2016).....	31

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Locais de acção dos antibióticos. Adaptado de Etebu e Arikekpar, 2016.	2
--	---

ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAOS	<i>American Academy of Orthopaedic Surgeons</i>
ADA	<i>American Dental Association</i>
AFSSAPS	<i>Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
ANSM	<i>Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé</i>
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ARN	Ácido Ribonucleico
ARNm	ARN Mensageiro
ARNr	ARN Ribosomal
ARS	Agência Regional de Saúde
CMB	Concentração Mínima Bactericida
CMI	Concentração Mínima Inibitória
DGS	Direcção Geral da Saúde
EB	Endocardite Bacteriana
EI	Endocardite Infecciosa
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
LSU	Grande Subunidade
mg/L	Miligramas por Litro
ml	Mililitro

OméDIT Terapêutica	Observatório do Medicamento, os Dispositivos Médicos e da Inovação
PG	Peptidoglicano
PLP	Proteínas de Ligação das Penicilinas
SSU	Pequena Subunidade

I. INTRODUÇÃO

Certos microrganismos foram verdadeiros flagêlos responsáveis por dezenas de milhões de mortos ao longo da história da humanidade, como os que estão na origem da peste, da cólera, do tifo ou ainda da tuberculose.

A descoberta dos antibióticos constitui um ponto de viragem na história da medicina. Permitiram um prolongamento considerável da duração e da qualidade de vida. A penicilina foi descoberta por Alexander Fleming em 1928.

Após a introdução dos antibióticos na prática clínica, rapidamente se verificou que diferentes microrganismos eram suscetíveis de adquirir resistência a fármacos aos quais eram inicialmente sensíveis.

Em 1945, Fleming adverte a comunidade contra um consumo excessivo da penicilina que pode conduzir ao aparecimento e à propagação de bactérias resistentes (Tan e Tatsumura, 2015).

Os dentistas estão na linha da frente face a este perigo de resistência bacteriana. Para isso, o conhecimento dos antibióticos, seu modo de ação, suas indicações, bem como dos modos de resistência das bactérias aos antibióticos, é uma condição prévia para o bom uso destas moléculas e, por conseguinte, limitar o aparecimento de novas estirpes bacterianas resistentes aos antibióticos.

Para responder a essa problemática, o objetivo deste trabalho é de entender melhor os antibióticos e como eles funcionam para assimilar os mecanismos de resistência das bactérias, conhecer o papel do dentista nessa luta e especialmente como ele pode prescrever antibióticos da melhor maneira na prática atual.

1. Material e métodos

Para a elaboração desta revisão bibliográfica narrativa foi efetuada uma pesquisa nas bases de dados *PubMed*, *Google Scholar* e *Science Direct* principalmente nas datas entre 2002 e 2019. As palavras-chave utilizadas foram: prophylaxis, endodontic treatment, periodontal disease, Antibiotic Resistance, dental procedure, amoxicilin, antibiotic, extractions.

Na pesquisa foram empregues os seguintes critérios de inclusão: artigos disponíveis para consulta pelos alunos de UFP, estudos em humanos e artigos em língua inglesa, portuguesa,

espanhol e francesa. Foram excluídos os artigos após leitura do título ou do resumo que não apresentavam interesse pertinente para o tema, que não têm um amplo espectro estudos de pacientes mesmo se forem recentes e os artigos inconclusivos. Foram utilizados 59 artigos.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Mecanismo de ação dos antibióticos

1.1. Os microrganismos da cavidade oral

A cavidade oral humana contém uma vasta gama de microrganismos. Alguns autores falam de mais de 500 espécies diferentes e Liébana *et al.* (2002) relataram que todos os microrganismos conhecidos associados com o homem estão em algum momento na cavidade oral como espécie transitória (maioria) ou residente (apenas alguns).

Os microrganismos mais comuns isolados das regiões oral e maxilo-facial estão apresentados na Tabela 9 em Anexos.

1.2. Modo de ação dos antibióticos

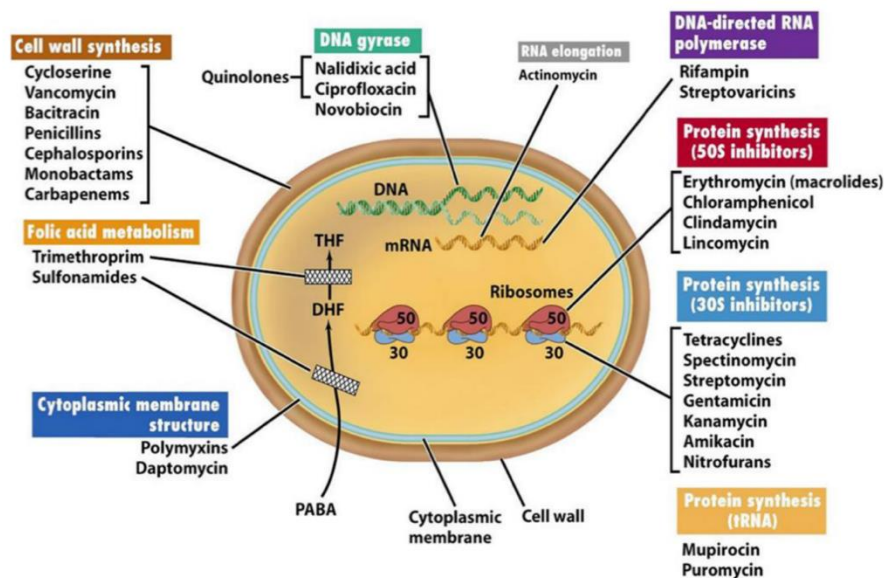


Figura 1 – Locais de ação dos antibióticos. Adaptado de Etebu e Arikekpar, 2016.

i. Classificação dos antibióticos em odontologia

Das 27 famílias de antibióticos disponíveis, os dentistas utilizam apenas 5, que representam 50% da sua receita (Feki *et al.*, 2006). Apenas as β -lactâmicos, os macrólidos, os macrólidos semelhantes (lincosamidas e sinergistinas), as tetraciclina e as imidazoles são utilizadas na prática odontológica corrente (AFSSAPS, 2011). Estes diferentes antibióticos são classificados por família em função da sua estrutura química e do seu modo de ação. Podemos observar aos modos de ação dos antibióticos mais usados (Tabela 10 - Anexos) (Davies e Davies, 2010).

ii. As diferentes tipos de antibióticos

Farmacologicamente, distinguem-se dois tipos de antibióticos: Os antibióticos bactericidas: O medicamento mata as bactérias e reduz o inóculo inicial. Incluem-se nesta categoria os β -lactâmicos e as nitroimidazóis (Davido e Yasukawa, 2014). A concentração mínima bactericida ou CMB é a menor concentração (mg/L) capaz (in-vitro), resultando em inibição irreversível do crescimento bacteriano. Na prática, erradicaria mais de 99,9% de um inóculo bacteriano (10^6) em 18 a 24 horas (Mouton e Vinks, 2005).

E, por outro lado, os antibióticos bacteriostáticos que incluem os macrólidos, as lincosamidas e as sinergistinas (Davido e Yasukawa, 2014). O efeito bacteriostático dos antibióticos é determinado através da medição da sua concentração mínima inibidora ou CMI. Trata-se da menor concentração de antibiótico (mg/L) suficiente para inibir, de forma visível, o crescimento de uma estirpe de bactérias durante 24 horas, e mede-se no laboratório (in-vitro), num inóculo inicial de 10^5 /ml (Mouton e Vinks, 2005).

iii. Antibióticos que inibem a síntese das proteínas

O tipo e a quantidade de proteínas produzidas por uma bactéria num dado momento dependem das informações contidas em uma outra biomolécula muito importante, o ácido desoxirribonucleico (ADN). O ADN determina o tipo de proteína que uma célula bacteriana produz com base em determinadas informações. A informação é um conjunto de códigos genéticos chamados codões, transmitidos a uma biomolécula idêntica - o ácido ribonucleico (ARN), em particular o ARN mensageiro (ARNm). Esta biomolécula com o ARNm desloca-se para os ribossomas: a fábrica de síntese de proteínas numa célula viva (Etebu, 2013). Os ribossomas são constituídos por ARN e proteínas e são geralmente designados por ribonucleoproteínas. O componente ARN é o chamado ARN ribossomal (ARNr) e inclui duas

subunidades, uma pequena subunidade (SSU) e a outra grande subunidade (LSU). As bactérias possuem os genes 5S, 16S e 23S sobre o seu ARNr (Moore, 2001).

Os medicamentos que inibem a síntese de proteínas fazem parte das classes mais amplas de antibióticos e podem ser divididos em duas subclasses: os inibidores 50S e os inibidores 30S.

a. Os macrólidos

As propriedades interessantes dos macrólidos facilitaram o seu emprego nos últimos anos. Com efeito, a sua meia-vida é mais longa do que a penicilina, a molécula tem boa tolerância, existem poucos fenómenos alérgicos e a sua toxicidade continua fraca (Lakhssassi e Sixou, 2005). Os macrólidos são bacteriostáticos na maioria das vezes, mas podem ser bactericidas em alguns microrganismos muito sensíveis. Estas moléculas interferem com a síntese proteica das bactérias, fixando-se numa sub-unidade dos ribossomas (sub-unidade 50S) indispensável para o funcionamento normal da síntese proteica. As moléculas desta família são classificadas em função do número de átomos nas suas moléculas: macrólidos de 14 átomos; eritromicina e claritromicina; a azitromicina com 15 átomos e a espiramicina com 16 (Finch *et al.*, 2010).

A espiramicina é utilizada, em primeiro lugar, em caso de infeção comprovada em doentes alérgicos à penicilina (AFSSAPS, 2011).

b. Os macrólidos semelhantes: lincosamidas e estreptograminas

Apenas a clindamicina (Dalacine®) é utilizada em odontologia. Torna-se bactericida na dosagem utilizada na prática diária em odontologia. A clindamicina faz parte dos tratamentos de primeira linha em caso de infeção comprovada em doentes alérgicos aos β -lactâmicos ou em segunda linha em caso de fracasso da amoxicilina. Durante bastante tempo a clindamicina foi descrita por um dos seus efeitos adversos graves (colite pseudomembranosa com *Clostridium difficile*) (Descroix, 2006).

c. As Ciclinas: Tetraciclina

A doxiciclina e a minociclina, ou tetraciclina de segunda geração é a única recomendação do ANSM para a utilização de tetraciclina em odontologia. (AFSSAPS, 2017). Estas moléculas possuem propriedades bacteriostáticas. O uso de tetraciclina é raro e as indicações são muito limitadas.

iv. Antibióticos que inibem a síntese da parede bacteriana

Para se manterem vivas, as bactérias devem necessariamente sintetizar o peptidoglicano (PG), um componente da parede bacteriana (Park e Uehara, 2008). Os antibióticos que inibem a síntese da parede bacteriana vão, portanto, actuar ao nível das enzimas responsáveis pela síntese do PG, a fim de bloquear o seu funcionamento e assim impedir a formação deste polímero, provocando a morte da bactéria. Medicamentos da família de β -lactâmicos como penicilinas, carbapenemos, imipnemos e cefalosporinas são capazes de bloquear a integração de unidades de PG, inibindo a formação de ligações peptídicas catalisadas pelos *Penicillin-Binding Proteins* (PBP) (Josephine *et al.*, 2004). A maioria dos antibióticos pertencentes à classe dos glicopeptídeos (por exemplo, vancomicina) são capazes de inibir o crescimento bacteriano através da inibição da síntese de PG (Kahne *et al.*, 2005).

a. Os β -lactâmicos

Trata-se da classe terapêutica mais utilizada em terapêutica anti-infecciosa. É também a classe mais diversificada e a menos tóxica (Lakhssassi *et al.*, 2004). As β -lactaminas são bactericidas activas durante a fase de crescimento bacteriano, por inibição da síntese do PG. Esta acção está ligada a uma interacção específica com receptores bacterianos que constituem as proteínas de ligação das penicilinas (PLP). Assim, na prática oral, a amoxicilina é o antibiótico de escolha de primeira intenção para uma antibioterapia ou antibioprophilaxia (Descroix *et al.*, 2015). A amoxicilina (Clamoxyl®) é a molécula de escolha para o cirurgião-dentista nesta família.

O tratamento deve prosseguir durante um período nunca inferior a 7 dias (Casamajor e Descroix, 2009). As cefalosporinas fazem parte da família das β -lactâmicos. No entanto, não têm indicações em odontologia com excepção da sinusite odontogénica (Mouton *et al.*, 2000).

v. Antibióticos que inibem o funcionamento do ADN

Estes incluem, em particular os quinolonas. Eles atuam formando um complexo entre o ADN e a ADN girase (topoisomerasas II ou topoisomerasas IV) . Essas enzimas estão diretamente envolvidas nos mecanismos de desenrolamento e superenrolamento do ADN durante a replicação para facilitar a acção da ADN polimerase. A actividade antibacteriana *Gram-* envolve principalmente a inibição das actividades da ADN girase, enquanto a actividade *anti-Gram +* parece ocorrer por meio do bloqueio da topoisomerase IV (Kohanski *et al.*, 2010).

vi. Antibióticos que provocam a destruição da membrana citoplasmática

As polimixinas provocam a desintegração da membrana celular bacteriana, ligando-se eficazmente à fracção lipídica do lipopolissacarídeo na célula bacteriana (Falagas et al., 2010). Estas moléculas já não apresentam grande interesse no plano clínico

vii. Antibióticos que inibem as vias metabólicas

O ácido fólico é vital no metabolismo dos ácidos nucleicos e dos aminoácidos. Por esta razão, as sulfamidas acabam por perturbar a produção de ácidos nucleicos (ADN e ARN) e de aminoácidos, pois imitam os substratos necessários ao metabolismo do ácido fólico inativando a enzima sintetase dihidroperoxato (Talaro e Chess, 2008).

viii. Mecanismos complexos ou desconhecidos

a. Os Imidazoles

Esta família tem em comum um núcleo de base, o 5 nitro-imidazoles, com diferentes substituições. Inclui várias moléculas: ornidazol, tinidazol, secnidazol e metronidazol. Os imidazólicos têm uma actividade bactericida na flora anaeróbica através da redução do grupo nitro por nitro-reduases bacterianas. Isso resulta na produção de radicais livres citotóxicos para o ADN bacteriano. O metronidazol (Flagyl®) é indicado em infecções por bactérias Gram-negativas anaeróbicas. É interessante associá-lo com a amoxicilina, clindamicina ou espiramicina para infecções importante. Com efeito, estas moléculas são complementares porque têm uma actividade antimicrobiana nas bactérias Gram-positivas aeróbias (AFSSAPS, 2017).

1.3. Mecanismos de resistência das bactérias aos antibióticos

i. Resistência “natural”

As moléculas de antibióticos são, antes de mais, substâncias naturais produzidas por fungos ou outras bactérias. Elas criaram mecanismos para se protegerem: é a resistência natural. Esta resistência estável está intrinsecamente presente em todas as bactérias da mesma espécie e é transmitida à descendência graças à sua plasticidade genómica (Lozniewski e Rabaud, 2017).

ii. Resistência adquirida - Mecanismos bioquímicos

Existe uma resistência adquirida: ocorre após exposição a um antibiótico que exerce uma pressão de selecção. Assim, pode tolerar uma concentração de antibióticos mais elevada do que a que inibe as estirpes sensíveis da mesma espécie. Os genes de resistência seleccionados podem encontrar-se nos cromossomas ou nos plasmídeos bacterianos (resistência extracromossómica) (Lozniewski e Rabaud, 2017).

Os mecanismos bioquímicos desta resistência adquirida podem ser agrupados em 3 categorias (Murray *et al.*, 2007):

- 1- Diminuição da permeabilidade da membrana externa: pode ser feito de 2 maneiras. Ou se assiste a uma mutação que altera a estrutura da sua parede, ou a bactéria sintetiza as bombas de efluxo que permitem excretar os antibióticos graças a um canal, conduzindo também aqui a uma diminuição da concentração de antibiótico na bactéria.
- 2- Modificação do alvo dos antibióticos: aquisição de resistências graças a uma modificação das proteínas-alvo (ex: PLP), por mutação dos genes que as codificam.
- 3- Produção de enzimas que inactivam os antibióticos: por exemplo, a síntese de enzima β -lactamases (penicilinasas, cefalosporinasas, carbapenemases) que vão lisar as β -lactames.

iii. Resistência adquirida - Mecanismos genéticos

- A resistência por mutação

Quando uma célula entra em divisão, a cadeia de ADN se replica. Estes processos ocorrem a uma velocidade extremamente rápida: podendo levar à erros de cópia, são as mutações (Michel-Briand, 2009). Esta transmissão é, portanto, vertical (Sukumar *et al.*, 2016).

- A resistência por aquisição de genes

A resistência aos antibióticos pode ser adquirida de duas formas diferentes: por transmissão vertical e por transmissão horizontal. Os genes cromossómicos ou plasmídicos, neste caso os genes de resistência aos antibióticos, podem ser transmitidos de uma bactéria para outra. Esta transmissão horizontal pode ocorrer através de três mecanismos:

- A transformação: Após a lise de uma bactéria, os seus genes podem encontrar-se a descoberto e ser absorvidos por uma outra bactéria que os integrará no seu genoma, podendo assim adquirir as suas características de resistência ao antibiótico.
- A transdução: Trata-se da transferência dos genes de resistência aos antibióticos através de um vector de ADN: os bacteriófagos. O fago vai transportar o gene de uma bactéria doadora para uma bactéria receptora.
- A conjugação: Fragmentos de ADN (plasmídeos) passam diretamente de uma bactéria doadora para uma receptora. Isso acontece através de microscópicos tubos protéicos, chamados pili, que as bactérias doadoras possuem em sua superfície. O fragmento de ADN transferido estará assim disponível permitindo novas possibilidades genéticas, que serão transmitidas às células-filhas na próxima divisão celular.

2. Antibioterapia

2.1. Noção de doentes com risco de infeção

Segundo a AFSSAPS (2011) podemos definir várias categorias de doentes potencialmente considerados «de risco»:

A população em geral: Este grupo compreende todos os doentes que não apresentam quaisquer factores de risco descritos nas duas seguintes categorias e tendo em conta o facto de que ninguém está totalmente exempto do risco de desenvolver uma infeção.

Os doentes imunodeprimidos: o risco de infeção que é considerado como relacionado a todos os factores responsáveis pela imunodepressão, quer seja congénita que seja adquirida.

Os doentes com risco elevado de Endocardite Infecciosa (EI) : Risco de infeção relacionada com a localização secundária das bactérias, ou seja, o novo foco de infeção situado a uma determinada distância do foco primário (endocardite infecciosa, infeção na prótese articular). Este risco diz respeito aos indivíduos que apresentam uma cardiopatia definida «com risco de Endocardite Infecciosa» e certos indivíduos portadores de próteses.

2.2. Antibioterapia profilática

i. Terapia profilática

A profilaxia antibiótica é principalmente utilizada nos procedimentos dentários que provocam o sangramento da cavidade oral (Tong e Rothwell, 2000). As penicilinas semi-sintéticas (amoxicilina) são as opções de profilaxia de primeira escolha (Berini e Gay, 2004). Já outros preferem a combinação da amoxicilina e de ácido clavulânico em virtude do aumento da resistência às penicilinas e ao fraco nível de resistência bacteriana, com um amplo espectro de ação e um perfil farmacocinético interessante (Vera, 2004).

ii. Casos de doentes com elevado risco de Endocardite Bacteriana (EB)

a. Definição

A EB é uma patologia relativamente rara de origem bacteriana na qual o agente infeccioso invade as superfícies do endocárdio produzindo inflamações e lesões do endocárdio ou das válvulas cardíacas (Kasper *et al.*, 2017).

b. Profilaxia EB

As diretrizes específicas para a profilaxia da EB foram alteradas entre 1955 e 2008 (Daly, 2017) (Tabela 1 em Anexos). A mudança em 2007 para os Estados Unidos da América foi a de utilizar a profilaxia aos doentes que sofriam de doenças, tais como: válvulas cardíacas protéticas, uma endocardite infecciosa anterior, malformação cardíaca congénita não reparada e reparada, transplante cardíaco com subsequente vavulvolopatia. (Cahill e Prendergast, 2016).

Segundo a DGS (2014), a profilaxia antibiótica da EB deve ser feita apenas nos doentes de alto risco (Tabela 2 em Anexos).

c. Atos contra-indicados

Podemos observar os atos contra-indicados para os doentes com risco elevado de endocardite infecciosa (Tabela 11 em Anexos) (AFSSAPS, 2017).

3. Utilização de antibióticos por áreas principais da Medicina Dentária: Antibioterapia curativa

Os antibióticos úteis para tratar os doentes com infeções odontogénicas são inumerados na Tabela 4 em Anexos.

3.1. Cirurgia

O recurso aos antibióticos em cirurgia oral é muito mais comum do que deveria ser, em particular no que toca à antibioprolifaxia (Fee, 2016). É importante que os cirurgiões-dentistas e os estomatologistas conheçam as últimas recomendações da ANSM e considerem de forma diferente a utilização de antibióticos profiláticos na população em geral na ausência de indicação (Termine *et al.*, 2009).

Os terceiros molares são os últimos dentes a entrar em erupção na dentição humana e são popularmente conhecidos como “dentes do siso”. Eles estão frequentemente associados a problemas durante a erupção, nomeadamente entre as idades dos 18 aos 25 anos (Wray e Clark, 2003). A utilidade do antibiótico para a prevenção de infeções no contexto de cirurgias de terceiros molares tem sido um tópico de discussão ao longo dos anos (Bagheri *et al.*, 2011).

Foi realizado um questionário a 391 médicos dentistas em Espanha sobre a prescrição profilática de antibióticos para a exodontia de terceiro molar inferior incluso. Desses médicos, 60% prescreveriam antibióticos antes e depois da cirurgia e 4,6% afirmaram que prescreviam antibióticos apenas antes da mesma (Arteagoitia *et al.*, 2016) (Gráfico 1 em Anexos).

Se antibioprolifaxia é atualmente recomendada antes da avulsão de um dente do siso mandibular incluso, estudos recentes demonstram que as infeções pós-operatórias não são tão frequentes nos grupos que receberam uma dose de antibióticos antes do tratamento, tendo recebido um placebo, ou não tendo recebido nada (Isiordia-Espinoza *et al.*, 2015).

Os objetivos da profilaxia antibiótica antes do procedimento cirúrgico estão enumerados na tabela 5 em Anexos.

3.2. Endodontia

As infeções dos canais radiculares são polimicrobianas e causadas principalmente por bactérias anaeróbicas e algumas bactérias facultativas (AlRahabi e Abuong, 2017).

A completa desinfecção do sistema de canais radiculares é essencial para o sucesso do tratamento endodôntico, sendo necessária a eliminação dos microrganismos e dos seus produtos metabólicos, pois são os responsáveis pelas doenças pulpares e periapicais (Pretel *et al.*, 2011).

Segundo um estudo realizado em várias clínicas dentárias privadas na Arábia Saudita, os resultados revelaram que 60% dos dentistas prescrevem amoxicilina e ácido clavulânico como primeira opção para uma patologia endodôntica. A Clindamicina (51,6%) foi a primeira escolha para pacientes alérgicos à penicilina (Tabela 6 em Anexos). Aproximadamente 83,3% prescreveram antibióticos para um abscesso apical agudo. Verifica-se também que 65,5% dos antibióticos profiláticos foram prescritos para antecedentes de Endocardite Infecciosa (EI), diabetes não controlada (60,3%), cardiopatia congénita (36,2%), diálise renal (34,5%) (Tabela 7 em Anexos). Este estudo revela o abuso de antibióticos na prática de tratamentos endodônticos na Arábia Saudita (AlRahabi e Abuong, 2017).

3.3. Periodontia

A periodontite é uma doença inflamatória crónica que destrói os tecidos portadores dos dentes. Do ponto de vista microbiológico, trata-se de biofilmes complexos e estruturados a que chamamos de placa (Mombelli e Walter, 2019). Em caso de periodontite, um controlo da placa eficaz, bem como a supressão de fatores de risco como o tabaco, o álcool, ou ainda a estabilização da diabetes não controlada, permitem a correção da cavidade bucal. Um antisséptico também pode ser usado para diminuir a carga bacteriana oral (Sedarat, 2011). Com efeito, numerosos estudos indicaram que as espécies bacterianas patogénicas responsáveis pela periodontite, tais como a *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum* são aleatoriamente resistentes aos vários antibióticos usados comumente em periodontologia (Maestre *et al.*, 2007). Recomenda-se, por conseguinte, a realização prévia de análises bacteriológicas (antibiogramas) para identificar possíveis estirpes bacterianas resistentes e utilizar antibióticos que atuem nas estirpes sensíveis (Rams *et al.*, 2014).

De acordo com a DGS, apresentamos um extrato dos procedimentos a seguir para cada dentista na prescrição de antibióticos em caso de infeções periodontais (DGS, 2014) (Tabela 8 em Anexos).

4. Meios de luta contra a resistência aos antibióticos

4.1. Utilização racional em medicina dentária

Em termos de volume, os dentistas generalistas e os especialistas dentários são os terceiros maiores prescritores de antibióticos nos Estados Unidos da América (Figura 2 em Anexos).

A prescrição de antibióticos nos dentistas parece aumentar em certos países. As taxas nacionais de prescrição de antibióticos aumentaram 50% nos dentistas na Austrália entre 2001 e 2012 (Ford *et al.*, 2017). Para racionalizar a utilização de antibióticos, é necessário abolir certas práticas. Cabe-nos a nós, como dentistas, conduzir investigações científicas em colaboração com os nossos colegas médicos e biólogos, a fim de reduzir certas prescrições consideradas inúteis.

4.2. As recomendações de boas práticas

Para limitar a extensão das resistências dos antibacterianos, é necessário respeitar as seguintes regras de boa utilização, a fim de prescrever de forma correcta:

- Bacteriológica: A escolha inicial de um antibiótico depende da bactéria reconhecida como responsável. É o diagnóstico clínico preciso que permite presumir a etiologia mais provável e, portanto, identificar a bactéria em causa, o que permitirá que o médico considerar qual a molécula adequada (Descroix *et al.*, 2015).
- Farmacológica: É necessário que a molécula de antibiótico difunda a nível do local infectado em concentrações eficazes e com um tempo de exposição suficiente (Mouton e Vinks, 2005).
- Ecológica: Com efeito, a utilização de antibióticos de largo espectro têm um impacto na flora comensal, alteram o equilíbrio do ecossistema bacteriano e favorecem o aparecimento de resistência bacteriana (Pulcini e Rabaud, 2012).
- Toxicológica: Preferir o antibiótico mais tolerado para o doente, de eficácia equivalente (Descroix *et al.*, 2015).
- Individual: É necessário escolher o antibiótico de acordo com os tratamentos em curso, a idade, o peso do doente mas também à situação: mulher grávida ou o doente imuno-depressivo.

Por outro lado, é preferível evitar a reutilização de um antibiótico prescrito nos últimos três meses (Woerther e Andremont, 2012).

- Económica: A eficácia e tolerância iguais, é preferível o acesso à sua escolha sobre a molécula menos cara e privilegiar os genéricos.

4.3. Relançar a investigação farmacêutica

A última classe de antibióticos descoberta data de 1987 (Silver, 2011).

Actualmente, os poucos e novos antibióticos desenvolvidos são derivados de antibióticos já existentes. Os números de novos antibióticos aprovados pela FDA, para períodos de cinco anos, após os números fornecidos pela *Infectious Diseases Society of America* estão em nítida diminuição. (Gráfico 2 - Anexos)

Esta diminuição da investigação e do desenvolvimento agravou a crise de resistência aos antibióticos, o que torna difícil o tratamento das infecções em certos doentes (Boucher *et al.*, 2013)

Uma descoberta feita há alguns anos é portadora de grandes esperanças: o Teixobactin seria um antibiótico pertencente a uma nova classe, sendo a primeira descoberta em mais de 20 anos. Isolado a partir de compostos produzidos por bactérias presentes no solo, este antibiótico é hoje submetido a fases clínicas. (Ling *et al.*, 2015). No entanto, este antibiótico não revelou, de acordo com os últimos estudos, interesse para os cirurgiões-dentistas. Este novo antibiótico tem sido eficaz apenas em bactérias como o *Clostridium difficile* e o *Staphylococcus aureus* (Ling *et al.*, 2015).

4.4. Ferramentas de apoio à prescrição

O sistema AntibioClic pode propor preferências de moléculas em função dos dados sobre as resistências bacterianas, a tolerância dos medicamentos e o custo (Jeanmougin *et al.*, 2012). Existem outras referências como o AntibioGuide: elaborado pela Agência Regional de Saúde (ARS) e pelo Observatório do Medicamento, os Dispositivos Médicos e da Inovação Terapêutica (OmédIT). Além disso, é necessário fazer a formação contínua, bem como consultar as recomendações nacionais e internacionais.

III. DISCUSSÃO

A preocupação com o conforto dos doentes, por vezes mesmo as suas exigências, e o receio de acidentes infecciosos secundários, podem levar-nos a prescrições abusivas. A resistência aos antibióticos, motivada pela prescrição, é uma das ameaças graves que o mundo enfrenta atualmente (CDC, 2019) com cerca de 30% dos antibióticos utilizados em cuidados primários foram considerados prescritos de forma desaconselhada (Fleming-Dutra *et al.*, 2016). Para além dos efeitos de resistência bacteriana, a utilização desnecessária de antibióticos pode provocar efeitos indesejáveis graves, nomeadamente reações alérgicas, infeções por organismos resistentes como *Clostridium difficile* e infeções gastrointestinais principalmente em indivíduos debilitados (Thornhill *et al.*, 2015).

No que diz respeito à profilaxia antibiótica, existem guidelines definidas por importantes associações/academias, que permitem saber em que situações e que tipo de medicação deve ser realizada, em pacientes que necessitem de determinado procedimento médico-dentário mas que apresentam patologias sistémicas. Essas academias são essencialmente a AHA, ADA e AAOS. É de referir, no entanto, que estas guidelines são constantemente alvo de controvérsias (Oberoi *et al.*, 2015). De fato, nenhum ensaio clínico randomizado investigando a eficácia da profilaxia antibiótica na prevenção da EI devido ao tratamento odontológico foi identificado. Dois estudos nos Estados Unidos não mostraram alterações na taxa de EI devido a *Streptococcus viridans* dentro de três anos após as diretrizes revisadas em 2007. Um terceiro estudo encontrou um aumento significativo na endocardite estreptocócica infecciosa, mas não relataram a incidência de EI por *Streptococcus viridans*, nem forneceram dados sobre tratamento odontológico ou profilaxia antibiótica (Daly, 2017).

Relativamente às infeções da cavidade oral, a terapêutica antibiótica é realizada de forma empírica, pois não são realizados testes que permitam a identificação do(s) microrganismo(s) responsável(eis) pela infeção causada como, por exemplo, o antibiograma. Consequentemente, os antibióticos prescritos apresentam um largo espectro de ação, o que diminui a sua eficácia e aumenta a problemática da resistência bacteriana (DGS, 2014).

IV. CONCLUSÃO

Os antibióticos fazem parte das raras categorias de medicamentos que afetam não só um indivíduo, mas toda uma população através dos seus efeitos coletivos sobre a ecologia microbiana. Os médicos dentistas são grandes prescritores de antibióticos, no entanto devem estar cientes do crescente problema da resistência bacteriana aos antibióticos e ser prudentes na prescrição dos mesmos. Os antibióticos, quando são usados como profilaxia ou mesmo como método terapêutico devem ser prescritos somente quando necessário. A prescrição antibiótica é uma terapia que envolve uma análise individual e aprofundada de cada paciente, sendo necessário analisar os riscos e benefícios que esta trará ao doente. Cada cirurgião-dentista desempenha um papel nesta luta contra a resistência aos antibióticos. Ele deve fazer sempre uma avaliação aprofundada do paciente e ter ciente que a terapia antibiótica só deve ser implementada quando estritamente comprovada a sua necessidade, nomeadamente em locais com difícil acesso a procedimentos cirúrgicos ou infeções com manifestações sistémicas (febre, trismos, etc.).

Será uma melhor opção a valorização da higiene oral, devendo ser dado um maior ênfase ao acesso aos cuidados de saúde oral, principalmente em pacientes com patologias cardíacas subjacentes ou portadores de próteses articulares totais e menos foco à cobertura antibiótica em procedimentos dentários.

Para entender melhor o modo de ação e resistência dos antibióticos as auditorias de prescrição de antibióticos devem ser implementadas em Portugal, à semelhança do que já está a acontecer em países como a Austrália, onde têm surgido resultados positivos que demonstram uma maior restrição na uso deste medicamento. O objectivo final será contribuir de alguma forma, de modo a ajudar os Médicos Dentistas a prescrever de uma forma mais racional e objetiva, criando organigramas para as principais situações clínicas.

Esta revisão de literatura foi importante na medida em que aborda um tópico que é essencial para os médicos dentistas no dia-a-dia. A decisão sobre a prescrição de antibióticos deve ser bem planeada, de modo a evitar o consumo excessivo de fármacos e as possíveis consequências, como é o caso das resistências antimicrobianas e os possíveis efeitos secundários desnecessários.

BIBLIOGRAFIA

AFSSAPS (2011). Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. *Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé*. Disponível em: https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/adaa00a42032d7120262d3c1a8c04a60.pdf

AFSSAPS (2017). Recommandations de bonnes pratiques: Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. *Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé*. Disponível em : http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/adaa00a42032d7120262d3c1a8c04a60.pdf

AlRahabi, M. K., e Abuong, Z. A. (2017). Antibiotic abuse during endodontic treatment in private dental centers. *Saudi Medical Journal*, 38(8), p. 852.

Arteagoitia, M. I., Ramos, E., Santamaría, G., Álvarez, J., Barbier, L., e Santamaría, J. (2016). Survey of Spanish dentists on the prescription of antibiotics and antiseptics in surgery for impacted lower third molars. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 21(1), pp. e82-E87.

Bagheri, S. C., Bell, B., e Khan, H. A. (2011). *Current therapy in oral and maxillofacial surgery*. Elsevier Health Sciences.

Berini, L., e Gay, C. (2004). Normas generales de tratamiento de la infección odontogénica. Antibioticoterapia. Profilaxis de las infecciones postquirúrgicas ya distancia. In: Gay C, Berini L, eds. *Tratado de Cirugía Bucal*, 1, pp. 617-38.

Boucher, H. W., Talbot, G. H., Benjamin Jr, D. K., Bradley, J., Guidos, R. J., Jones, R. N., e Infectious Diseases Society of America. (2013). 10×20 progress—development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 56(12), pp. 1685-1694.

Cahill, T. J., e Prendergast, B. D. (2016). Infective endocarditis. *Lancet*, 387, pp. 882-93.

Casamajor, P. e Descroix, V. (2009). *La prescription ciblée en odontologie*. Alfabase: Editions CdP.

CDC (2019). *Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019*. CDC, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta.

Daly, C. G. (2017). Antibiotic prophylaxis for dental procedures. *Australian Prescriber*, 40(5), p. 184.

Davies, J., e Davies, D. (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74(3), pp. 417-433.

Davido, N. e Yasukawa, K. (2014). *Medecine orale et Chirurgie orale, Parodontologie*. Paris: Maloine.

Descroix, V., Baaroun, V., Lesclous, P. et al. (2015). *Pharmacologie et thérapeutique en médecine bucco- dentaire et chirurgie orale*. Paris: CdP.

Descroix, V. (2006). *Savoir prescrire en endodontie. Les 10 points clés en endodontie*. Paris: Editions cdp.

DGS (2014). *Prescrição de Antibióticos em Patologia Dentária*. Norma no 06/04/2011 de 30/12/2011 atualizada a 25/11/2014.

Etebu, E., e Arikekpar, I. (2016). Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *International Journal Applied Microbiology Biotechnology Research*, 4(2016), pp. 90-101.

Etebu E. (2013). Potential panacea to the complexities of polymerase chain reaction (PCR). *Advanced Life Science and Technology*. 13, pp. 1-8.

Falagas, M. E., Rafailidis, P. I. e Matthaïou, D. K. (2010). Resistance to polymyxins: Mechanisms, frequency and treatment options. *Drug Resistance Update*. 13, pp. 132-138.

Fee, L. (2016). The path of least resistance in oral surgery. *Journal of the Irish Dental Association*, 62(2), pp. 114-20.

Feki, A., Casamajor, P., Descroix, V., Mauprivez, C., Samson, J., e Sixou, M. (2006). Mieux prescrire en odontologie. *Commission des dispositifs de l'Association Dentaire Française*, Paris, ADF.

Finch, R. G., Greenwood, D., Whitley, R. J., e Norrby, S. R. (2010). *Antibiotic and chemotherapy e-book*. Elsevier Health Sciences.

Fleming-Dutra, K. E., Hersh, A. L., Shapiro, D. J., Bartoces, M., Enns, E. A., File, T. M., *et al.* (2016). Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010-2011. *Jama*, 315(17), pp. 1864-1873.

Ford, P. J., Saladine, C., Zhang, K., e Hollingworth, S. A. (2017). Prescribing patterns of dental practitioners in Australia from 2001 to 2012. *Antimicrobials. Australian Dental Journal*, 62(1), pp. 52-57.

Isiordia-Espinoza, M. A., Aragon-Martinez, O. H., Martínez-Morales, J. F., e Zapata-Morales, J. R. (2015). Risk of wound infection and safety profile of amoxicillin in healthy patients which required third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 53(9), pp. 796-804.

Jeanmougin, P., Aubert, J. P., Le Bel, J., e Nougairède, M. (2012). Antibioclic: outil pour une antibiothérapie rationnelle en soins primaires. *Revue du Praticien*, 62(7), p. 978.

Josephine, H. R., Kumar, I., e Pratt, R. F. (2004). The perfect penicillin? Inhibition of a bacterial DD-peptidase by peptidoglycan-mimetic β -lactams. *Journal of the American Chemical Society*, 126(26), pp. 8122-8123.

Kahne D., Leimkuhler C., Lu W. e Walsh C. (2005). Glycopeptide and lipoglycopeptide antibiotics. *Chemicals Review*, 105(2), pp. 425-448

Kasper, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, L., e Loscalzo, J. (2017). *Manual de Medicina de Harrison*. McGraw Hill Brasil.

Kirkwood, K. L. (2003). Update on antibiotics used to treat orofacial infections. *The Alpha Omegan*, 96(4), pp. 28-34.

Kohanski, M. A., Dwyer, D. J., e Collins, J. J. (2010). How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nature Reviews Microbiology*, 8(6), pp. 423-435.

Lakhssassi, N., Campan, P., Dakhel, A., e Sixou, M. (2004). Per os antibioprophylaxis in periodontal and implant Surgery: fundamental aspects and review. *Journal Parodontologie Implantologie Orale*, (23), pp. 285-97.

Lakhssassi, N., e Sixou, M. (2005). Variabilité de l'efficacité de l'érythromycine et de la spiramycine sur les pathogènes parodontaux dans les parodontites agressives. Étude in vitro comparative. *Pathologie Biologie*, 53(8-9), pp. 527-535.

Liébana, J., González, M., Liébana, M., e Parra, L. (2002). Composición y ecología de la microbiota oral. In: Liébana J, compilador. *Microbiología Oral*. 2. España. Editorial McGraw-Hill Interamericana.

Ling, L. L., Schneider, T., Peoples, A. J., Spoering, A. L., Engels, I., Conlon, B. P., *et al.* (2015). A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature*, 517(7535), pp. 455-459.

Lozniewski, A. e Rabaud, C. (2010). Résistance bactérienne aux antibiotiques. Nancy. Disponível em: http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/cclin_arlin/cclinSudEst/2010_ResistanceAntibiotiques_CClinSE.pdf

Maestre, J. R., Bascones, A., Sánchez, P., Matesanz, P., Aguilar, L., Giménez, M. J., *et al.* (2007). Odontogenic bacteria in periodontal disease and resistance patterns to common antibiotics used as treatment and prophylaxis in odontology in Spain. *Revista Espanola Quimioterapia*, 20(1), pp. 61-7.

Michel-Briand, Y. (2009). *Une histoire de la résistance aux antibiotiques: à propos de six bactéries*. Editions L'Harmattan, Paris.

Mombelli, A., e Walter, C. (2019). Antibiotics in Periodontics. *Swiss Dental Journal*, 129(10), pp. 835-838.

Moore, P. B. (2001). The ribosome at atomic resolution. *Biochemistry*, 40, pp. 3243-3250.

Mouton, Y., Bingen, E., e Deboscker, Y. (2000). *Antibiotiques, antiviraux, anti-infectieux*. John Libbey Eurotext.

Mouton, J. W., e Vinks, A. A. (2005). Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of antibacterials in vitro and in vivo using bacterial growth and kill kinetics. *Clinical Pharmacokinetics*, 44(2), pp. 201-210.

Murray, P. R., Jo Baron, E., Jorgensen, J. H., Landry, M. L., e Michael, A. (2007). Mechanisms of resistance to antibacterial agents. In: Versalovic, J., Carroll, K. C., Funke, G., Jorgensen, J.

H., Landry, M. L., & Warnock, D. W. (2007). *Manual of clinical microbiology*. Washington, Etats-Unis d'Amérique: Edition Eleventh.

Oberoi, S. S., Dhingra, C., Sharma, G., e Sardana, D. (2015). Antibiotics in dental practice: how justified are we. *International Dental Journal*, 65(1), pp. 4-10.

Park, J. T., e Uehara, T. (2008). How bacteria consume their own exoskeletons (turnover and recycling of cell wall peptidoglycan). *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 72(2), pp. 211-227.

Pretel, H., Bezzon, F., Faleiros, F. B. C., Dametto, F. R., e Vaz, L. G. (2011). Comparação entre soluções irrigadoras na endodontia: clorexidina x hipoclorito de sódio. *RGO. Revista Gaúcha de Odontologia*, 59, pp. 127-132.

Pulcini, C., e Rabaud, C. (2012). Comment mieux prescrire les antibiotiques?: Resistance aux antibiotiques. *La Revue du Praticien (Paris)*, 62(7), pp. 976 -83.

Rams, T. E., Degener, J. E., e Van Winkelhoff, A. J. (2014). Antibiotic resistance in human chronic periodontitis microbiota. *Journal of Periodontology*, 85(1), pp. 160-169.

Sedarat, C. (2011). Thérapeutique médicamenteuse en parodontologie. *Le Fil Dentaire*, 61(61), pp. 18-20.

Silver, L. L. (2011). Challenges of antibacterial discovery. *Clinical Microbiology Reviews*, 24(1), pp. 71-109.

Sukumar, S., Roberts, A. P., Martin, F. E., e Adler, C. J. (2016). Metagenomic insights into transferable antibiotic resistance in oral bacteria. *Journal of Dental Research*, 95(9), pp. 969-976.

Talaro, K. P. e Chess, B. (2008). *Foundations in microbiology*. 8th Ed. McGraw Hill, New York

Tan, S. Y., e Tatsumura, Y. (2015). Alexander Fleming (1881–1955): discoverer of penicillin. *Singapore Medical Journal*, 56(7), p. 366.

Termine, N., Panzarella, V., Ciavarella, D., Lo Muzio, L., D'Angelo, M., Sardella, A., *et al.* (2009). Antibiotic prophylaxis in dentistry and oral surgery: use and misuse. *International Dental Journal*, 59(5), pp. 263-270.

Thornhill, M. H., Dayer, M. J., Prendergast, B., Baddour, L. M., Jones, S., e Lockhart, P. B. (2015). Incidence and nature of adverse reactions to antibiotics used as endocarditis prophylaxis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(8), pp. 2382-2388.

Tong, D. C., e Rothwell, B. R. (2000). Antibiotic prophylaxis in dentistry: a review and practice recommendations. *The Journal of the American Dental Association*, 131(3), pp. 366-374.

Woerther, P. L., e Andreumont, A. (2012). Comment expliquer la résistance aux antibiotiques?: Resistance aux antibiotiques. *La Revue du Praticien* (Paris), 62(7), pp. 967-971.

Wray, D., e Clark, A. J. (2003). *Textbook of general and oral surgery*. Elsevier Health Sciences.

ANEXOS

Tabela 1: Evolução das diretrizes para profilaxia de endocardite (Daly, 2017)

Table **Evolution of guidelines for endocarditis prophylaxis**

Year	Organisation	Recommendation for patients without penicillin hypersensitivity
1955	American Heart Association	Intramuscular benzylpenicillin for all patients at risk
1982	British Society for Antimicrobial Chemotherapy	Oral amoxicillin, 3 g one hour before treatment, 1.5 g six hours after treatment
1997	American Heart Association	Oral amoxicillin, 2 g one hour before treatment
2007	American Heart Association	Prophylaxis limited to high-risk patients
2008	National Institute for Health and Clinical Excellence (UK)	No antibiotic prophylaxis

Tabela 2: Doentes de alto risco de EB (adaptada de DGS, 2014)

Doentes com prótese valvular ou material protético utilizado para reparação valvular
Doentes com EB prévia
Doentes com cardiopatia congénita : I. Cianótica não operada, operada com lesões residuais ou com <i>shunts</i> paliativos ou condutos II. Corrigida com material protético, colocado cirurgicamente ou por intervenção percutânea, durante os primeiros 6 meses após o procedimento III. Corrigida, com lesões residuais adjacentes ao local do dispositivo protético
Receptores de transplante cardíaco com doença cardíaca valvular

Tabela 3: Resumo das regras de prescrição de antibióticos em patologia infecciosa de origem dentária e periodontal (adaptada de DGS, 2014)

1.	A escolha de um antibiótico faz-se em função do agente etiológico provável, do seu espectro antibacteriano e da sua farmacocinética e deve ter em conta os antecedentes do doente (a imunocompetência e comorbilidades) e a gravidade da situação clínica;
2.	A monoterapia deve ser a regra e o espectro do antibiótico tão estreito quanto possível;
3.	Deve evitar-se a prescrição de um antibiótico da mesma classe se o doente o tomou recentemente;
4.	A antibioterapia deve ser reavaliada e eventualmente alterada, com base na resposta clínica e nos dados microbiológicos laboratoriais;
5.	Os antibióticos que são dose dependente, como por exemplo os betalactâmicos, devem ser administrados com intervalos curtos. Os antibióticos que são concentração dependente, como por exemplo os aminoglicosidos, devem ser administrados em doses altas e com intervalos prolongados;
6.	A função renal ou hepática deve ser tida em conta e a dose de antibiótico eventualmente ajustada;

Tabela 4: Antibióticos comumente usados para tratar infecções odontogênicas (Oberoi *et al.*, 2015)

Antibiotic	Administration route	Posology
Amoxicillin	p.o.	500 mg/8 hours 1000 mg/12 hours
Amoxicillin/ clavulanic acid	p.o. or i.v.	500–875 mg/8 hours* 2000 mg/12 hours* 1000–2000 mg/8 hours [†]
Clindamycin	p.o. or i.v.	300 mg/8 hours* 600 mg/8 hours [†]
Azithromycin	p.o.	500 mg/24 hours, three consecutive days
Ciprofloxacin	p.o.	500 mg/12 hours
Metronidazole	p.o.	500–750 mg/8 hours
Gentamycin	i.m. or i.v.	240 mg/24 hours
Penicillin	i.m. or i.v.	1.2–2.4 million IU/24 h [‡] Up to 24 million IU/24 hours [†]

i.m., intramuscular; i.v., intravenous; p.o., per os (oral).

*p.o. administration.

[†]i.v. administration.

[‡]i.m. administration.

Tabela 5: Objetivos da profilaxia antibiótica antes do procedimento cirúrgico (adaptada de Wray *et al.*, 2003).

Prevenção da infecção pós-operatória da ferida cirúrgica
Evitar a morbidade infecciosa pós-operatória
Reduzir o custo e a duração dos cuidados de saúde
Evitar a ocorrência de efeitos adversos indesejados e efeitos colaterais na flora microbiana do doente

Tabela 6: Frequência de uso de antibióticos específicos durante o tratamento de canal radicular (Mothanna, Ziad., 2017).

Antibiotic	No penicillin allergy	Penicillin allergy
Amoxicillin	18.3%	0.0%
Amoxicillin + Clavulanic Acid (Augmentin)	60.0%	0.0%
Clindamycin (Dalacin C®)	15.0%	51.6%
Azithromycin (Zithromax®)	1.7%	20.0%
Metronidazole + Spiramycin (Rodogyl®)	5.0%	11.7%
Erythromycin	0.0%	16.7%

Tabela 7 : Percentagem de dentistas que prescreveram antibióticos para diferentes condições endodônticas (Mothanna, Ziad., 2017).

Endodontic condition antibiotic	Prescription %
Irreversible pulpitis	6.7
Pulp necrosis	33.3
Symptomatic apical periodontitis	28.3
Asymptomatic apical periodontitis	13.3
Acute apical abscess	83.3
Chronic apical abscess	35.0
Diffused swelling	63.3
After all root canal treatments	0
During root canal treatments requiring two visits	0
During retreatment	10.0
Patient insistence	1.7

Tabela 8 : Extracto dos procedimentos a seguir para cada dentista na prescrição de antibióticos em caso de infecções periodontais (adaptada de DGS, 2014)

1. Na pulpíte	Não está indicada a antibioterapia
2. No abscesso periodontal sem manifestações sistémicas	Não está indicada a antibioterapia
3. No abscesso periapical/dentoalveolar e na pericoronarite	- Amoxicilina é o antibiótico de primeira linha - Deve optar-se pela associação amoxicilina com ácido clavulânico na suspeita da presença de beta-lactamase - Na alergia aos betalactâmicos, a clindamicina é alternativa.
4. No abscesso periodontal acompanhado de manifestações sistémicas	-Amoxicilina -Clindamicina ou azitromicina em caso de alergia aos betalactâmicos.
5. Na periodontite do adulto sempre que a clinica obrigue a antibioterapia, os antibióticos indicados são:	a) Primeira linha, o metronidazol ou a associação metronidazol com amoxicilina; b) A clindamicina tem indicação terapêutica, em caso de alergia aos betalactâmicos;
6. Periodontite agressiva do adolescente ou pré pubertária:	a) O agente etiológico que predomina é o Actinobacillus actinomycetemcomitans; b) O regime antibiótico aconselhado é a combinação metronidazol com amoxicilina que quando instituído precocemente e associado a terapêutica operatória, tem resultados muito satisfatórios. As tetraciclina são uma alternativa válida.
7. Gengivoestomatite ulcerativa necrotizante aguda:	Terapêutica antibiótica.

Tabela 9: Types of bacteria, according to requirement of oxygen for growth, isolated from upper respiratory tract and head and neck infections (Kirkwood, 2003)

Infection	Aerobic and facultative anaerobic organisms	Anaerobic organisms
Cervical lymphadenitis	<i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Mycobacterium</i> spp.	Pigmented <i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i> spp.* <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Postoperative infection disrupting oral mucosa	<i>Staphylococcus</i> spp. <i>Enterobacteriaceae</i> * <i>Staphylococcus</i> spp.*	<i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.* Pigmented <i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Deep neck sites	<i>Streptococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.*	<i>Bacteroides</i> spp.* <i>Fusobacterium</i> spp.* <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Odontogenic complications	<i>Streptococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.*	Pigmented <i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i> spp.* <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Ororopharyngeal: Vincent's angina necrotic ulcerative gingivitis	<i>Streptococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.*	<i>Fusobacterium necrophorum</i> * <i>Spirochetes</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Fusobacterium</i> spp.

*Organisms that have the potential to produce beta-lactamase.

Tabela 10: Modos de ação e mecanismos de resistência dos antibióticos comumente usados
(Julian Davies e Dorothy Davies, 2010)

Antibiotic class	Example(s)	Target	Mode(s) of resistance
β -Lactams	Penicillins (ampicillin), cephalosporins (cephamycin), penems (meropenem), monobactams (aztreonam)	Peptidoglycan biosynthesis	Hydrolysis, efflux, altered target
Aminoglycosides	Gentamicin, streptomycin, spectinomycin	Translation	Phosphorylation, acetylation, nucleotidylation, efflux, altered target
Glycopeptides	Vancomycin, teicoplanin	Peptidoglycan biosynthesis	Reprogramming peptidoglycan biosynthesis
Tetracyclines	Minocycline, tigecycline	Translation	Monooxygenation, efflux, altered target
Macrolides	Erythromycin, azithromycin	Translation	Hydrolysis, glycosylation, phosphorylation, efflux, altered target
Lincosamides	Clindamycin	Translation	Nucleotidylation, efflux, altered target
Streptogramins	Synercid	Translation	C-O lyase (type B streptogramins), acetylation (type A streptogramins), efflux, altered target
Oxazolidinones	Linezolid	Translation	Efflux, altered target
Phenolics	Chloramphenicol	Translation	Acetylation, efflux, altered target
Quinolones	Ciprofloxacin	DNA replication	Acetylation, efflux, altered target
Pyrimidines	Trimethoprim	C ₁ metabolism	Efflux, altered target
Sulfonamides	Sulfamethoxazole	C ₁ metabolism	Efflux, altered target
Rifamycins	Rifampin	Transcription	ADP-ribosylation, efflux, altered target
Lipopeptides	Daptomycin	Cell membrane	Altered target
Cationic peptides	Colistin	Cell membrane	Altered target, efflux

Tabela 11: Atos contra-indicados para os doentes com risco elevado de endocardite infecciosa.
(adaptada de AFSSAPS, 2017).

Anestesia intraligamentar
Tratamento endodôntico de dentes com polpa não viva, incluindo a recuperação do tratamento canalar
Tratamento endodôntico de dentes com polpa viva em várias sessões ou sem campo operatório
Amputação radicular
Transplante e reimplante
Cirurgia periapical e periodontal
Cirurgia implantar e peri-implantites
Colocação de materiais de enchimento
Cirurgia pré-ortodôntica de dentes inclusos ou encravados

Gráfico 1: Tipos de antibióticos que seriam prescritos para a exodontia de terceiro molar mandibular incluso, por percentagem de respostas (Arteagoitia *et al.*, 2016).

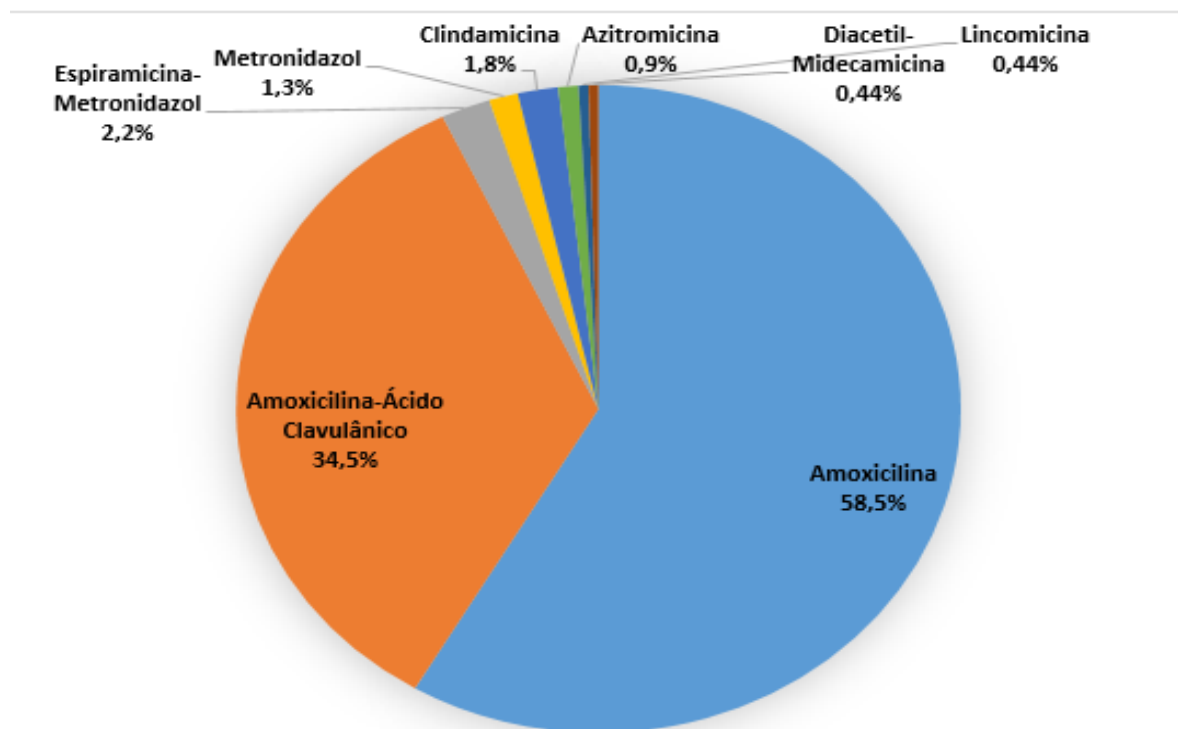
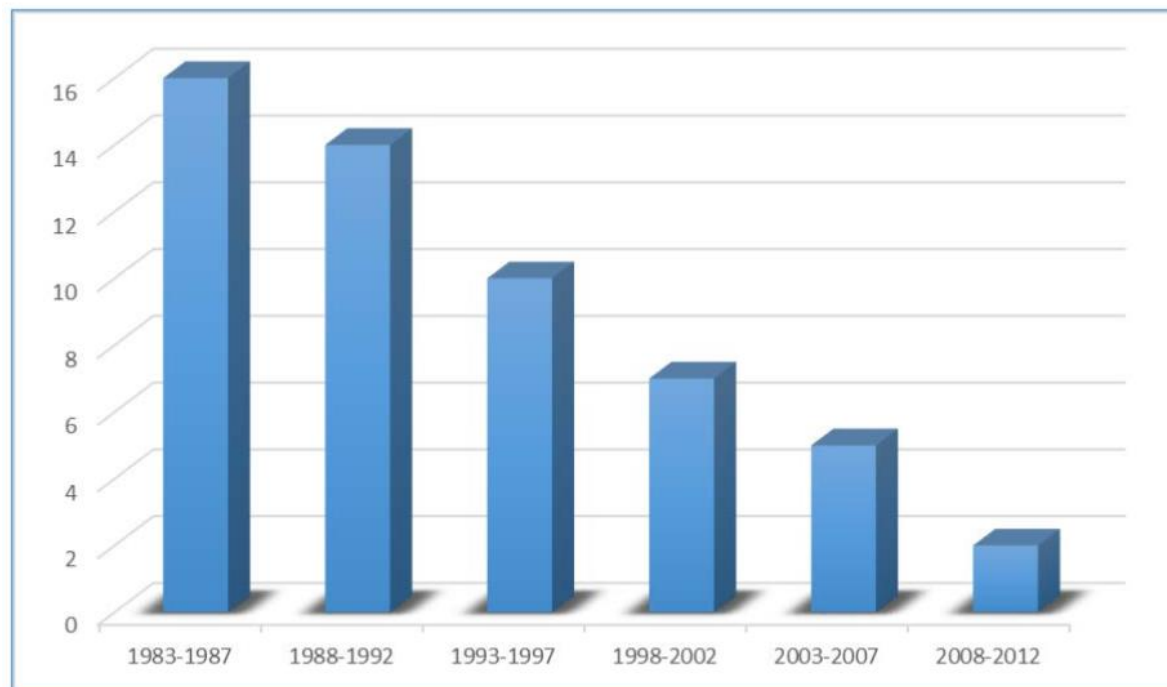


Gráfico 2: Número de novos antibióticos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) por um período de cinco anos, com base nos números fornecidos por Infectious (2012) Diseases Society of America (Boucher *et al.*, 2013).



Rank	Specialty	No. of Prescribers	Percent of Total Prescribers	Count of Rxs*	Percent of Total Rxs	No. of Patients	Rxs Per Prescriber*
1	Family Medicine	96,754	11.16%	5,864,247	26.30%	3,727,615	60.61
2	Internal Medicine	153,893	17.75%	4,202,961	18.85%	2,397,039	27.31
3	Dentist	155,462	17.93%	2,937,494	13.17%	2,085,777	18.90
4	Pediatrics	53,269	6.14%	2,337,232	10.48%	1,415,760	43.88
5	Emergency Medicine	42,698	4.93%	1,309,737	5.87%	1,081,099	30.67
6	Dermatology	10,822	1.25%	724,701	3.25%	322,883	66.97
7	Obstetrics & Gynecology	33,945	3.92%	703,454	3.15%	482,140	20.72
8	Urology	9,210	1.06%	596,529	2.68%	299,768	64.77
9	Otolaryngology	9,146	1.06%	409,820	1.84%	283,154	44.81
10	Surgery	23,842	2.75%	240,370	1.08%	162,968	10.08

Note. Number of eligible members within the Express Scripts database was 38,988,099. Data limited to the pharmacy benefits manager claims examined.

* Rxs: Prescriptions

Figura 2 – Número de prescrições de antibióticos por especialidade de medicina (Adaptado de Fluent *et al.*, 2016).