

# Antibióticos em Odontologia

Eduardo Zimmer

## INTRODUÇÃO

Em Odontologia, trata-se uma gama de doenças, traumatismos e lesões que, além dos procedimentos necessários, utilizam medicamentos para manejo de infecção, inflamação e dor. Este capítulo aborda os grupos farmacológicos preferencialmente utilizados em tratamento e profilaxia de infecções bacterianas.

## BETALACTÂMICOS

*Antimicrobianos betalactâmicos* compreendem grupos de fármacos que têm em comum o anel betalactâmico, diferenciado entre si pelas estruturas diretamente ligadas a ele. Radicais acoplados a esse anel caracterizam os diferentes subgrupos dessa classe, bem como seus representantes. Esse grupo de antimicrobianos tem uso prevalente em Odontologia. Sua estrutura comum pode ser vista na Figura 21.1, onde se apontam os locais de atuação das principais enzimas inibidoras da atividade bacteriana: penicilina e amidase.<sup>1</sup>

As *betalactamases* são enzimas produzidas por determinadas bactérias, as quais clivam o anel betalactâmico e determinam a *resistência natural ou adquirida* aos antimicrobianos betalactâmicos. Inibidores daquelas enzimas coadjuvam a ação antimicrobiana dos referidos antibióticos. Esses inibidores têm mínima atividade antimicrobiana intrínseca.<sup>2</sup>

Os grupos de betalactâmicos com seus representantes e inibidores de betalactamases podem ser vistos no Quadro 21.1.<sup>1</sup>

Todos esses antimicrobianos apresentam o mesmo mecanismo de ação. O anel betalactâmico confere afinidade por enzimas – transpeptidases e carboxipeptidases, reconhecidas como proteínas ligadoras de penicilinas (PLPs) – que realizam a ligação a peptidoglicanos, último passo da síntese da parede bacteriana. A inibição de PLPs também libera autolisinas que destroem parede já existente.

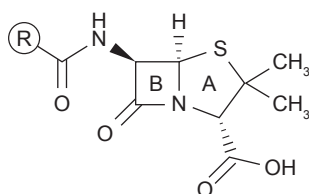


Figura 21.1 Estrutura das penicilinas.

Quadro 21.1 Classificação de antibióticos betalactâmicos e inibidores de betalactamases.

Penicilinas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzilpenicilina (penicilina G) e fenoximetilpenicilina (penicilina V)</li> <li>• Ampicilina e amoxicilina (aminopenicilinas)</li> <li>• Meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina e nafcilina (penicilina-resistentes)</li> <li>• Carbenicilina e ticarcilina (pseudomonocidas)</li> <li>• Azlocilina, mezlocilina e piperacilina</li> </ul>
Cefalosporinas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefalotina, cefazolina, cefapirina e cefradina (1ª geração injetável)</li> <li>• Cefalexina, cefadroxila e cefradina (1ª geração oral)</li> <li>• Cefoxitina, cefuroxima, cefamandol e cefotetana (2ª geração injetável)</li> <li>• Cefaclor, cefprozila, axetilcefuroxima e loracarbefa (2ª geração oral)</li> <li>• Cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefoperazona e ceftizoxima (3ª geração injetável)</li> <li>• Cefixima, cefpodoxima, ceftibuteno, cefdinir e cefditoreno (3ª geração oral)</li> <li>• Cefepima (4ª geração injetável)</li> </ul>
Carbapenêmicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imipeném</li> <li>• Meropeném</li> <li>• Ertapeném</li> </ul>
Monopenêmico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aztreonam</li> </ul>
Inibidores de betalactamases <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ácido clavulânico<sup>ab</sup></li> <li>• Sulbactam<sup>ab</sup></li> <li>• Tazobactam<sup>ab</sup></li> </ul>

<sup>a</sup>Desprovidos de atividade antibacteriana direta. <sup>b</sup>Em associações.

Especificamente, antibióticos betalactâmicos inibem, por acilação, a enzima D-alanil-D-alanina transpeptidase, interrompendo a síntese e, consequentemente, a formação adequada da parede bacteriana, organela de resistência contra variações osmolares.

A parede malformada ocasiona lise da bactéria (ação bactericida) em meios de menor osmolaridade, como são, em geral, os fluidos orgânicos.

Uma vez que betalactâmicos inibem a síntese da parede celular bacteriana, microrganismos dela desprovidos são naturalmente resistentes àquela ação, tais como *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia* spp. e *Pneumocystis jiroveci*.

A *resistência natural* ou adquirida aos betalactâmicos se faz por vários mecanismos já identificados, sendo o mais importante a inativação enzimática por meio da produção de betalactamases.<sup>3</sup>

Outros mecanismos incluem modificação de PLPs, uso de vias alternativas para síntese de peptidoglicano e impermeabilidade celular a betalactâmicos.

Em bactérias gram-positivas, *betalactamases* são secretadas no meio extracelular em grande quantidade. Nas gram-negativas, essas enzimas se concentram no espaço periplasmático.

Do ponto de vista funcional, betalactamases se dividem em três grupos principais.<sup>4</sup>

O *grupo 1* inclui as cefalosporinas, geralmente resistentes a ácido clavulânico; o *grupo 2* corresponde ao maior grupo de betalactamases (penicilinas, cefalosporinas e betalactamases de espectro estendido), com suscetibilidade variável aos inibidores e que têm a maior importância epidemiológica, pois se transferem por plasmídeos e afetam uma grande quantidade de agentes, inclusive não betalactâmicos; por fim, o *grupo 3* inclui metalo-betalactamases, que hidrolisam penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos e são geralmente resistentes a ácido clavulânico e tazobactam, embora possam ser inibidos por quelantes de íons metálicos como ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e ácido dipicolínico.

Embora algumas bactérias possam ser sensíveis a essas betalactamases *in vitro*, há possibilidade de baixa resposta clínica em presença de inóculo grande.

Os microrganismos que têm suas betalactamases mais consistentemente inibidas são *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* sp. e *Bacteroides* sp. Em geral, não há diferença de atividade entre ácido clavulânico e tazobactam, com exceção de discreta superioridade de ácido clavulânico sobre betalactamases de *Klebsiella* sp.

Betalactamases de espectro estendido, do grupo 2, são as de maior importância epidemiológica, pois se transferem por plasmídeos e afetam grande número de agentes, inclusive não betalactâmicos.

A relativa impermeabilidade de bacilos gram-negativos a alguns antibióticos betalactâmicos deve-se à maior complexidade de suas camadas externas, geralmente compostas por cápsula, membrana externa, parede propriamente dita e membrana celular. As bactérias gram-positivas não têm membrana externa. O acesso dos betalactâmicos às PLPs de bactérias gram-negativas depende da sua passagem por canais delimitados pelas proteínas porinas.

Inibidores de betalactamases são coadjuvantes de antibióticos betalactâmicos. Têm mínima atividade antimicrobiana intrínseca, sendo usados para inibir betalactamases, enzimas que clivam o anel betalactâmico, o que constitui um dos principais mecanismos de resistência aos antimicrobianos deste grupo.<sup>3</sup>

## ► Penicilinas

*Penicilinas G e V* são representantes naturais, enquanto as penicilinas semissintéticas, cuja atividade antibacteriana é expressa em termos de peso, foram criadas a partir de inúmeras manipulações para superar algumas limitações do uso clínico de penicilina G (benzilpenicilina), como curta duração de efeito, instabilidade no meio ácido do estômago, espectro estreito (não abrangendo bactérias aeróbias gram-negativas), suscetibilidade às betalactamases e alergenicidade. Destes problemas, ainda resta a hipersensibilidade cruzada, inerente a todo o grupo das penicilinas.<sup>4</sup>

A curta duração de efeito foi contornada pela conjugação da penicilina G com *procaína* e *benzatina*, que a aumentou para 18 a 24 horas e 28 dias, respectivamente. A associação com *probenecida*, inibidora da secreção renal de penicilina, também prolongou sua meia-vida.

A instabilidade em meio ácido foi superada com a síntese de fármacos como a penicilina V, possibilitando seu uso por via oral (VO).

O espectro estreito (impossibilidade de atingir bacilos aeróbios gram-negativos, de pouca expressão nas infecções orodentais) foi superado com a geração de penicilinas de amplo espectro, como *ampicilina* e *amoxicilina*. Em Odontologia, a amoxicilina é bastante usada graças à facilidade do uso VO e pelo espectro de ação.

A associação de penicilinas com inibidores de betalactamases, como *sulbactam* (para ampicilina), *ácido clavulânico* (para amoxicilina) e *tazobactam* (para piperacilina), surgiu como alternativa para inibir as enzimas que clivam o anel betalactâmico. Contudo, as penicilinas ativas contra pseudomonas não têm uso em infecções odontogênicas.

Penicilinas têm ação bactericida e precisam que a bactéria esteja em franca proliferação celular. Os respectivos espectros de ação antibacteriana podem ser vistos no Quadro 21.2.

## ► Indicação

Penicilinas são os antibióticos mais amplamente indicados em Odontologia, por serem ativas contra a maioria dos cocos gram-positivos e gram-negativos aeróbios, bacilos aeróbios gram-positivos, cocos e bacilos gram-negativos anaeróbios de localização oral, espiroquetas e outros microrganismos de cavidade bucal e placa bacteriana. Sua ação anaerobicida permite o uso em processos determinados pelas placas supra e subgengivais.

Já a amoxicilina é usada predominantemente nas infecções odontogênicas, devido à comodidade do uso oral e à

**Quadro 21.2** Espectro de ação das diferentes penicilinas.

Representantes	Espectro antibacteriano
Penicilina G cristalina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cocos gram-positivos aeróbios, cocos gram-negativos</li> <li>Aeróbios (<i>Neisseria meningitidis</i> e <i>Pasteurella multocida</i>)</li> <li>Anaeróbios (cocos e bacilos) bucais, espiroquetas</li> </ul>
Penicilina V	<ul style="list-style-type: none"> <li>O mesmo espectro da penicilina G</li> </ul>
Ampicilina/amoxicilina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Espectro de ação mais amplo (bacilos aeróbios gram-negativos)</li> <li>Menos eficaz contra cocos gram-negativos, gram-positivos e anaeróbios</li> </ul>
Amoxicilina/ácido clavulânico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento do espectro antimicrobiano de amoxicilina</li> </ul>
Isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, meticilina)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Microrganismos betalactamase-resistentes (estafilococos, MRSA)</li> </ul>
Penicilinas pseudomonocidas (carbenicilina, ticarcilina, piperacilina)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enterobactérias, pseudomonas.</li> </ul>

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

suscetibilidade da microbiota bacteriana bucal a ela. Sua associação ao ácido clavulânico pode aumentar o espectro de ação, incluindo bactérias produtoras de betalactamases, suscetíveis à inibição pelo ácido.

Por fim a ampicilina, com o mesmo espectro, é indicada quando o paciente não tem *disponibilidade* de VO.

### **Evidências contemporâneas sobre tratamento e profilaxia com penicilinas em Odontologia**

Tentando capturar evidências sobre o uso de penicilinas em Odontologia a partir dos anos 2000, são encontrados poucos ensaios clínicos randomizados, com amostras pequenas, predominando os que abordam a profilaxia antimicrobiana. Os desfechos são variáveis, e muitos deles, sintomáticos (dor, edema, trismo), não parecendo cabíveis quando se trata de terapia específica.

A seguir será descrita sua atuação terapêutica em diferentes especialidades odontológicas.

### **Endodontia**

O sucesso do tratamento endodôntico nesses casos vai depender do controle da infecção exercido pelo preparo químico-mecânico, mediante remoção da polpa. Não há evidência de benefícios de antibioticoterapia no tratamento de pulpite irreversível, polpa necrótica, retratamento ou redução da dor pós-operatória. Essa cautela se deve ao crescimento da resistência microbiana, principalmente quando antibióticos são prescritos para tratar pulpite irreversível, mesmo havendo evidência de sua ineficácia.

Em um ensaio clínico randomizado e duplo-cego,<sup>5</sup> no qual 40 pacientes foram alocados para receber penicilina V (500 mg, a cada 6 horas, por 7 dias) ou placebo após tratamento endodôntico para pulpite irreversível, na expectativa de reduzir a dor, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos no período do estudo ( $P = 0,290$ ). A terapêutica analgésica de resgate mostrou o mesmo consumo de ibuprofeno ( $P = 0,839$ ) e paracetamol ( $P = 0,325$ ) em ambos os grupos.

Em outro ensaio clínico randomizado sobre os resultados do tratamento emergencial de pulpite irreversível, com polpa infectada e necrosada, os autores concluíram que pulpotomia, pulpectomia parcial e total são comparáveis relativamente a alívio sintomático. Pulpotomia pode ser preferida porque é eficaz, requer menos tempo e técnica mais simples, aliviando rápida e eficazmente os sintomas.<sup>6</sup>

### **Periodontia**

Nos últimos anos, diversos estudos avaliaram a eficácia do uso de antimicrobianos como adjuvantes do alisamento radicular no manejo da periodontite, que se associa a manifestações sistêmicas. Por isso, seu tratamento resulta em melhoria de risco cardiometabólico e redução de inflamação sistêmica.<sup>7</sup>

Recentemente, metanálise que incluiu 21 ensaios clínicos ( $n = 1.344$ ) mostrou que o uso adjuvante da associação amoxicilina + metronidazol a alisamento radicular em pacientes com periodontite crônica proporcionou maior redução na profundidade de sondagem (PPD) e maior ganho de nível de

fixação clínica (CAL) entre 6 e 12 meses, quando comparado a um grupo submetido somente a alisamento radicular.<sup>8</sup>

Da mesma forma, outra metanálise de 28 ensaios clínicos randomizados, envolvendo o uso de diferentes antimicrobianos, concluiu que, entre os fármacos testados, o uso adjuvante da associação amoxicilina + metronidazol foi mais eficaz na redução da PPD e ganho de CAL em pacientes com periodontite crônica.<sup>9</sup>

Metanálise<sup>10</sup> de 18 ensaios clínicos avaliou a dose ótima e a duração de tratamento em até 3 meses com amoxicilina + metronidazol por 7 dias (500/500 mg ou 500/400 mg), como adjuvante de terapia periodontica não cirúrgica. Houve pequeno benefício em relação à dose do antibiótico ou à duração do processo, e o risco de efeitos adversos com a maior dose e a duração mais longa foi mínimo. Não houve diferença significativa entre os resultados dos dois regimes; porém, seguindo os princípios responsáveis do uso de antimicrobianos, é recomendado o uso de dose mais alta pelo menor tempo possível, visando reduzir os riscos de resistência microbiana.

Apesar das escassas evidências, não parece indicada a detecção de bactérias periodontopatogênicas como critério para a prescrição de antimicrobianos adjuvantes no manejo não cirúrgico da periodontite.<sup>11</sup>

### **Implantodontia**

Existem controvérsias a respeito do uso profilático de antimicrobianos em implantodontia. Apesar de revisões sistêmicas recentes terem concluído por sua indicação para reduzir falhas no implante dentário,<sup>12,13</sup> outros estudos não encontraram os mesmos benefícios e apontaram complicações no período pós-operatório.<sup>14</sup>

Apesar da falta de consenso a respeito dos regimes que devem ser utilizados, alguns estudos indicam que o protocolo mais adequado envolveria o uso de 2 a 3 g de amoxicilina em dose única, 1 hora antes do procedimento.<sup>15,16</sup>

Entretanto, autores relataram que, após analisar dados de prescrição de antimicrobianos em procedimentos de implante realizados por 726 profissionais de cinco países, encontraram média de 9,7 mg de amoxicilina por cirurgia de implante, valor bastante superior ao recomendado.<sup>17</sup> A prescrição de doses tão elevadas não parece ser pautada por evidências e poderia resultar em aumento da incidência de efeitos adversos, como reações alérgicas, distúrbios gastrintestinais e desenvolvimento de resistência bacteriana.

A prescrição de doses tão elevadas de amoxicilina não parece ser pautada por evidências e poderia resultar em aumento da incidência de efeitos adversos como reações alérgicas, distúrbios gastrintestinais e desenvolvimento de resistência bacteriana.

### **Cirurgia**

Uma revisão Cochrane, envolvendo 23 ensaios clínicos randomizados ( $n = 2.583$  participantes saudáveis) comparou o uso de antibióticos profiláticos ao de placebo após extrações dentárias e, apesar das evidências de baixa qualidade dos estudos (16 apresentavam alto risco de vieses), mostrou que, comparativamente ao placebo, 19 pessoas precisaram rece-

ber antimicrobianos profiláticos para prevenir uma infecção após extração de terceiro molar impactado. Também evidenciou que 46 pessoas precisaram ser tratadas para evitar ocorrência de alvéolo seco após a extração de terceiro molar impactado. Não houve evidência consistente de benefício sobre dor, febre e outros efeitos adversos, nem diferenciação dos possíveis benefícios quando os antimicrobianos são administrados antes ou após o procedimento cirúrgico. Os autores alertaram para atendimento personalizado em pacientes imunocomprometidos. Por outro lado, não há clareza sobre benefício de redução de dor pós-operatória. Esse estudo tampouco foi capaz de determinar se há diferenças em termos dos possíveis benefícios quando os antimicrobianos são administrados antes ou após o procedimento cirúrgico.<sup>18</sup>

Dados semelhantes foram encontrados por revisão sistemática sobre profilaxia antimicrobiana em cirurgia ortognática. A análise de 11 estudos evidenciou benefício com dose única profilática no período pré-operatório; porém, o uso prolongado de antimicrobianos no mesmo período não pareceu trazer benefícios adicionais. Nessa revisão, a maioria dos ensaios clínicos arrolados apresentava risco de viés.<sup>19</sup>

Já em metanálise de oito ensaios clínicos que comparou o uso de amoxicilina e o de amoxicilina + ácido clavulânico em indivíduos submetidos à cirurgia de extração de terceiro molar, ambas as estratégias reduziram o risco de infecção no período pós-operatório. Entretanto, quando os ensaios envolvendo o desenho experimental de boca dividida (*split mouth*) foram excluídos, apenas amoxicilina + ácido clavulânico apresentaram eficácia, apesar de terem mostrado maior incidência de efeitos adversos. Logo, seu uso deve ser feito com cautela, dado o risco aumentado de efeitos adversos e surgimento de resistência antimicrobiana.<sup>20</sup>

Existem evidências conflitantes sobre o uso profilático de amoxicilina em cirurgia ortognática. Apesar de evidências anteriores terem sugerido o uso profilático de amoxicilina + ácido clavulânico,<sup>21</sup> outro estudo<sup>22</sup> não detectou diferença na incidência de infecções pós-operatórias com a associação intravenosa em comparação ao placebo.

Quanto à eficácia profilática da penicilina em infecções pós-cirúrgicas, 118 pacientes submetidos à extração de terceiro molar receberam penicilina V ou clindamicina (alérgicos a betalactâmicos), evidenciando a eficácia profilática dos antimicrobianos em comparação ao placebo.<sup>23</sup>

Outro estudo avaliou a eficácia da administração *pré e intraoperatória* de antibióticos em 81 pacientes submetidos a cirurgia intraoral e extraoral para redução de fraturas de mandíbula *versus* 100 pacientes que receberam placebo nas mesmas circunstâncias (grupos Ab e não Ab, respectivamente). Ao primeiro grupo (Ab) foi administrada uma dose de penicilina G benzatina (2,4 milhões UI, por via intramuscular [IM]) ou de clindamicina oral (por 5 a 7 dias, para os alérgicos à penicilina). No dia da cirurgia, ambos os grupos receberam antibióticos intraoperatórios. Após oito semanas, foram reavaliados: houve 8 infecções no grupo Ab e 14 infecções no grupo não Ab, o que não configurou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $P = 0,399$ ). Portanto, nesse estudo não se comprovou benefício com a administração profilática de antibióticos.<sup>24</sup>

Metanálise de 21 ensaios clínicos ( $n = 1.974$  pacientes) não encontrou diferença na ocorrência de infecções pós-operatórias (cirurgia de ouvido, nariz, garganta e cirurgia oral e maxilofacial) em pacientes submetidos a profilaxia antibiótica de curta ou longa duração. Portanto, o regime curto de profilaxia antibiótica é o comumente recomendado, a fim de reduzir o risco de desenvolvimento de resistência e evitar eventos adversos e custos hospitalares adicionais.<sup>25</sup>

### Profilaxia contra endocardite bacteriana

Esse é tema controverso em Odontologia e Cardiologia. Uma revisão sistemática de 36 estudos, com diferentes desenhos experimentais, mostrou evidências limitadas sobre a eficácia de antimicrobianos em profilaxia de endocardite bacteriana.<sup>26</sup> Em relação às intervenções, os ensaios incluídos nessa metanálise empregaram diversos antimicrobianos, entre eles a amoxicilina, em doses de 0,5 a 3 g.

Outra revisão sistemática evidenciou o benefício profilático de antimicrobianos em endocardite apenas em três condições: doenças cardíacas congênitas, valvas cardíacas protéticas ou articulações protéticas.<sup>27</sup>

Atualmente, devido a esses conflitantes resultados, as recomendações de indicação de profilaxia antimicrobiana contra endocardite infecciosa ainda não foram definidas.

### ► Seleção

As *penicilinas naturais* costumam ser medidas em unidades internacionais (UI). Uma unidade corresponde a 0,6 micrograma de penicilina G cristalina sódica. Assim, 1 mg equivale a 1.667 UI. Um mg de sal potássico representa 1.595 UI. Penicilinas semissintéticas e sintéticas são apresentadas em mg.

Sendo bastante seguras, as penicilinas permitem ampla faixa de dosagem, ajustada em função da gravidade do processo a ser tratado.

A *penicilina G cristalina* (sódica e potássica) é a única forma (solução pura) que pode ser injetada intravenosamente (IV). O íon potássio existe na proporção de 1,7 mEq por milhão de unidades de penicilina G potássica; portanto, deve-se ter atenção ao medicar pacientes com insuficiência renal, reduzindo a dosagem. Essa forma de penicilina é indicada em infecções graves e hospitalares, em que altas concentrações séricas são exigidas. Doses de até 20 a 24 milhões de unidades por dia podem ser administradas por infusão contínua. Sua excreção renal é rápida, gerando níveis séricos indetectáveis após 4 horas de determinada dose. A dosagem deve ser reduzida em pacientes com insuficiência renal.

*Penicilinas G procaína ou benzatina* são formas de depósito que prolongam a duração do efeito de penicilina G e apresentam-se como suspensão. São administradas somente IM, pois sua administração IV pode ocasionar embolia pulmonar. A probenecida, por inibir a secreção tubular renal, duplica a duração de efeito e é utilizada durante a administração única de penicilinas. Deve ser ingerida 1 hora antes do antibiótico.

Por fim, as *penicilinas ácido-resistentes* são administradas VO e não são inativadas por suco gástrico. A presença de alimento no estômago retarda a absorção de ampicilina e

oxacilina; portanto, recomenda-se seu uso no intervalo das refeições. A penicilina V e a amoxicilina não sofrem interferência com alimentos. A amoxicilina tem absorção digestiva mais rápida e completa (95%) que a ampicilina (40%), atingindo níveis séricos e teciduais mais altos. A associação com clavulanato deve ser administrada no início da refeição, para minimizar as reações gastrintestinais do inibidor de betalactamases. A duração do tratamento varia de 3 a 10 dias.

### ► Prescrição

Os esquemas de administração das penicilinas podem ser vistos no Quadro 21.3.

### ► Seguimento

Os efeitos terapêuticos se traduzem por diminuição de febre, desaparecimento de adenopatias regionais e sinais inflamatórios locais e melhora do estado geral, mas esses são desfechos substitutos. Culturas sequenciais são o padrão-ouro para definir a erradicação da infecção.

Efeitos tóxicos raramente ocorrem. Com doses muito elevadas, pode haver neurotoxicidade, com surgimento de convulsões. A ação irritativa local se manifesta por distúrbios gastrintestinais em uso VO, dor no local de injeção IM e flebite e tromboflebite com uso IV. Penicilinas de amplo espectro podem provocar alterações nas floras digestiva e vaginal, tendo como efeito secundário superinfecção. Também induzem reações gastrintestinais (náuseas, vômito, diarreia e cólica abdominal) em 10% dos pacientes, especialmente quando administradas em associação com ácido clavulânico. O uso de esquemas de 12 horas de intervalo ou a administração imediatamente antes das refeições pode minimizar esses quadros.

Reações alérgicas constituem um dos principais problemas associados ao uso de penicilinas, independentemente de dose e tipo empregados. Essas reações dependem apenas de sensibilização prévia, que muitas vezes ocorre em pessoas jamais tratadas com antibióticos desse grupo. Podem explicar tal fenômeno a ingestão de carne ou de leite contaminado com penicilina natural, a inalação de partículas de penicilina suspensas no ar hospitalar ou a infecção por fungos cujos produtos podem induzir reações cruzadas com penicilina.

Penicilina G e seus produtos de degradação comportam-se como haptenos de baixo peso molecular, tornando antigênicas as proteínas do hospedeiro. Entre os produtos

de degradação (a maior parte existente na própria forma farmacêutica de penicilina), destaca-se o peniciloil como o hapteno mais comum (95%), sendo denominado determinante maior da alergia à penicilina. Os determinantes menores são constituídos pela molécula íntegra de benzilpenicilina, o penicilinato e o peniciloato, entre outros. As expressões “maior” e “menor” se referem à frequência dos haptenos, e não à sua importância alérgica absoluta.

Reações alérgicas ocorrem em ambos os sexos, sendo menos comuns em crianças e idosos. Estimativas indicam que a incidência de reações de hipersensibilidade está entre 1 e 10%, com reação fatal ocorrendo em 0,002% dos pacientes. As reações imediatas ocorrem em 2 a 30 minutos, relacionadas com a liberação de histamina e outras aminas vasoativas após a interação da penicilina com seus metabólitos com basófilos e monócitos sensibilizados por imunoglobulina E (IgE), o que pode resultar em hipotensão e broncospasmo (choque anafilático). As reações aceleradas ocorrem nas primeiras 72 horas e são igualmente mediadas por IgE, incluindo edema de glote (risco de asfixia), edema angioneurótico (edema de lábios, língua, face e tecido periorbitário, acompanhado de sibilos respiratórios) e doença do soro. Finalmente, as reações tardias, mais frequentes (80 a 90%), ocorrem dias após o início da terapia. Elas não são originadas por mecanismos imunoalérgicos e compreendem *rash* morbiliforme (exantema maculopapular ou urticariforme), febre, eosinofilia e nefrite intersticial.

A hipersensibilidade é cruzada, isto é, comum a todo o grupo das penicilinas. Assim, um quadro de alergia penicilínica obriga a suspensão do antibiótico que o originou e impede a substituição por outra penicilina. Ainda pode haver reação cruzada com cefalosporinas (principalmente nos pacientes que têm reações imediatas, na ordem de 5 a 15%) e imipeném, mas não com aztreonam.

Uma anamnese cuidadosa é a melhor maneira de prevenir alergia penicilínica. O uso do antibiótico em pacientes comprovadamente sensíveis não é indicado, porque, apesar de a ocorrência prévia não significar necessariamente o aparecimento desse efeito adverso a cada exposição subsequente, o risco é alto. Indivíduos alérgicos a outros medicamentos também apresentam maior propensão a reações de hipersensibilidade penicilínica. Nesses casos, é preferível substituir penicilinas por outros antimicrobianos sempre que possível.

Testes de sensibilidade à penicilina são utilizados com o intuito de detectar predisposição às reações mediadas por IgE; portanto, só preveem alergia acelerada ou imediata.

**Quadro 21.3** Esquemas usuais das penicilinas mais usadas na prática odontológica.

Agentes	Dose	Via	Intervalo (horas)
Penicilina G cristalina	A: 20 a 24 milhões de UI C: 25.000 a 300.000 de UI/kg/dia	IV contínua	Dose única
Penicilina G procaína	A: 300.000 UI C: 25.000 a 50.000 UI/kg/dia	IM	12 a 24 h
Amoxicilina	A: 2 g, 1 h antes C: 50 mg/kg, 1 h antes	VO	Dose única
Ampicilina	A: 2 g, 30 min C: 50 mg/kg, 30 min antes do procedimento	IM, IV	4 a 8 h

A: adulto; C: criança; IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; VO: via oral.

Precisam ser realizados com alergênicos maiores, não disponíveis no Brasil, e exigem alguns cuidados e tempo suficiente para evidenciar os resultados. Adicionalmente, em pacientes suscetíveis, os próprios testes podem desencadear reação alérgica.

No Brasil, o chamado teste de sensibilidade à penicilina é de utilidade discutível, pois costuma ser feito de maneira incorreta (aplicação da penicilina receita sem diluição, por via intradérmica ou subcutânea [SC], sem esperar o tempo necessário) em farmácias ou hospitais, expondo o paciente ao mesmo risco de reação a que seria submetido caso recebesse a dose plena. Esses testes seriam indicados apenas para pacientes com inequívoca história de alergia à penicilina e nos quais não seria possível administrar agente alternativo. Deve-se ressaltar, no entanto, que tais casos já não ocorrem, tendo em vista a disponibilidade de opções terapêuticas que podem substituir a penicilina sem prejudicar o paciente.

Epinefrina é o fármaco capaz de reverter a maioria das manifestações de hipersensibilidade imediatas e aceleradas. A escolha da via de administração (SC, IM, respiratória, IV) depende da gravidade do caso. A utilidade de corticosteroides e anti-histamínicos não está claramente estabelecida, mas esses fármacos costumam ser administrados após o manejo agudo. Erupções morbiliformes não respondem à terapia antialérgica e tendem a desaparecer espontaneamente, mesmo com a manutenção de ampicilina ou amoxicilina.

As penicilinas podem ser administradas na gestação. Durante a amamentação, encontram-se em concentrações variáveis no leite materno, e não é necessário suspender o aleitamento.

As principais interações medicamentosas com penicilinas estão descritas no Quadro 21.4.

### ► Cefalosporinas

Cefalosporinas representam outro grupo de antibióticos betalactâmicos, em geral classificadas em gerações (ver Qua-

dro 21.1) de acordo com o momento em que foram sintetizadas. Elas apresentam diferenças de espectro decorrentes de modificações nas cadeias laterais da estrutura básica que contém o anel 7-amino-cefalosporânico (Figura 21.2).

São agentes bactericidas com o mesmo mecanismo de ação das penicilinas; portanto, são usadas como alternativa em pacientes com reações de hipersensibilidade tardias. Por outro lado, seu uso é contraindicado em pacientes com história de reações imediatas graves, como angioedema e anafilaxia.<sup>4</sup> O grupo caracteriza-se por ser frequentemente ativo contra *S. aureus* produtores de penicilinase; porém, cada geração de cefalosporinas apresenta um espectro de ação predominante contra determinadas bactérias.

A primeira geração é a mais ativa contra cocos aeróbios gram-positivos (estreptococos do grupo B, *S. viridans*), atua contra *Staphylococcus aureus* oxacilino-resistentes e não tem atividade anaerobicida significativa. A segunda geração tem maior eficácia contra germes aeróbios gram-negativos e anaeróbios.

A cefoxitina é um exemplo de cefalosporina de segunda geração. Ela é menos ativa contra cocos aeróbios gram-positivos do que as de primeira geração, mas induz betalactamases e já sofre resistência de *Bacteroides fragilis*. Já a cefuroxima, entre as cefalosporinas de segunda geração, ainda mantém atividade contra bactérias aeróbias gram-positivas.

Os agentes de terceira geração apresentam maior atividade contra aeróbios gram-negativos multirresistentes e pseudomonas. A ceftriaxona tem a vantagem de durar por mais tempo, o que permite uma administração diária; a cefotaxima é indicada em lactentes por sua excreção extra-hepática que prescinde da maturidade do fígado; e a ceftazidima é considerada agente pseudomonicida. Já a cefepima, agente de quarta geração, tem espectro similar ao das cefalosporinas de terceira geração e a mesma eficácia clínica de ceftazidima contra *Pseudomonas aeruginosa*.

É possível perceber uma “contaminação” mercadológica nesta categorização, pois cada subgrupo tem um espectro predominante, não necessariamente suplantado por agentes mais novos.

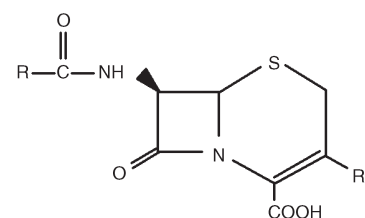
Os mecanismos de resistência às cefalosporinas incluem produção de betalactamases, alteração das PLP e alteração de porinas, limitando a penetração do antibiótico na membrana externa. O uso desmedido de cefepima e ceftazidima em hospitais induz resistência bacteriana e seleciona enterococos resistentes à vancomicina, não responsivos à terapia em curso.

### ► Seleção

As cefalosporinas orais de primeira geração são usadas em infecções odontogênicas graças à sua atividade contra bacté-

**Quadro 21.4** Interações medicamentosas com penicilinas.

Representante	Outro fármaco	Resultados
Penicilinas em geral	Aminoglicosídeos	Sinergia <i>in vivo</i> e incompatibilidade <i>in vitro</i>
	Antimicrobianos bacteriostáticos	Antagonismo farmacodinâmico
	Probenecida	Sinergia de preservação
Penicilina V	Contraceptivos hormonais orais	Diminuição do efeito contraceptivo
Penicilina G	Procaína e benzatina	Aumento da duração de ação
Ampicilina	Contraceptivos hormonais orais	Diminuição do efeito contraceptivo
	Sulbactam	Aumento do espectro de ampicilina
Amoxicilina	Ácido clavulânico	Aumento do espectro de amoxicilina
Oxacilina	Álcool	Aumento da excreção de oxacilina
	Sulfonamidas	Diminuição da absorção de oxacilina



**Figura 21.2** Estrutura das cefalosporinas.

rias aeróbias gram-positivas encontradas na cavidade bucal, mas carecem de atividade contra anaeróbios. Comumente, elas substituem penicilinas em pacientes com reações alérgicas tardias. Já as cefalosporinas injetáveis de primeira geração são selecionadas primariamente para profilaxia de infecção pós-operatória, devido à boa atividade contra estreptococos do grupo B e estafilococos, à pouca toxicidade e ao custo reduzido. A cefazolina, com igual espectro de ação, apresenta a vantagem de meia-vida maior (2 horas), permitindo maior espaçamento (duas meias-vidas, ou seja, 4 horas) para repique de dose transoperatória em procedimentos prolongados. A cefoxitina é a cefalosporina *in vitro* com maior atividade contra anaeróbios orais, mas é menos ativa contra cocos aeróbios gram-positivos do que as cefalosporinas de primeira geração, que funcionam como uma alternativa para infecções mistas (aeróbios/anaeróbios) de tecidos moles. O cefaclor é uma cefalosporina oral de segunda geração, mas a concentração plasmática obtida após sua administração equivale a 50% da obtida com dose equivalente de cefalexina.

Na impossibilidade de uso de penicilinas, as cefalosporinas podem ser usadas com segurança em gestantes. São excretadas no leite materno, podendo sensibilizar os lactentes.

### **Evidências contemporâneas sobre tratamento e profilaxia com cefalosporinas em Odontologia**

Na literatura, a busca por evidências relacionadas ao uso de cefalosporinas em Odontologia mostra dados ainda mais escassos em comparação às penicilinas.

#### **Periodontia**

Um ensaio clínico randomizado comparou a eficácia de cefixima com a de amoxicilina + metronidazol, enquanto adjuvantes do tratamento periodontal não cirúrgico em pacientes com periodontite crônica. Observou-se que a cefixima promoveu melhora significativa no índice gengival em comparação a amoxicilina + metronidazol, e ambos os tratamentos reduziram de maneira semelhante o sangramento à sondagem.<sup>28</sup>

#### **Cirurgia**

Um ensaio clínico randomizado, envolvendo 171 pacientes submetidos a cirurgia para extração de terceiro molar impactado, comparou a eficácia da administração de ceftazidima (1 g, IM, 2 vezes/dia) em relação a amoxicilina + ácido clavulânico (875 mg + 125 mg VO, 3 vezes/dia) durante 5 dias. Não foram encontradas diferenças na incidência de infecção ou deiscência da ferida cirúrgica, de modo que não se indica o uso rotineiro de ceftazidima IM – um fármaco de segunda escolha, nessa situação.<sup>29</sup>

Outro estudo que envolveu 56 pacientes não observou benefício no uso profilático pós-operatório de cefpiramida (terceira geração) na redução de infecções na ferida após cirurgia ortognática.<sup>30</sup>

Já um ensaio clínico randomizado comparou a eficácia de esquemas de 1 e 3 dias de antibioticoterapia na prevenção de infecções após cirurgia ortognática. Todos os pacientes receberam uma injeção intravenosa de 2 g de cefazolina ou 600 mg de clindamicina (no caso de pacientes alérgicos aos betalactâmicos) antes da cirurgia, além de três doses IV

de 1 g de cefazolina ou de 600 mg de clindamicina, a cada 8 horas, após o procedimento. Posteriormente, os pacientes foram divididos em um grupo (n = 85) que recebeu placebo e outro grupo (n = 86) que recebeu cefalexina (500 mg, VO) ou clindamicina (300 mg VO), 4 vezes/dia, por 2 dias. O estudo mostrou que os pacientes que receberam tratamento adicional com cefalexina apresentaram menor incidência de infecções na ferida cirúrgica quando comparados aos que receberam terapia antimicrobiana apenas no primeiro dia após o procedimento. Todavia, como foi encontrado um número necessário de pacientes a tratar (NNT) = 10, não ficou claro se o benefício de regime prolongado supera os possíveis riscos. Dessa maneira, os autores concluem que os procedimentos associados a maior incidência de infecções pós-operatórias, como osteotomias mandibulares, seriam aqueles que mais se beneficiariam do uso do regime prolongado, enquanto em outros procedimentos esse regime não seria indicado.<sup>31</sup>

Em geral, abscessos dentoalveolares agudos são tratados cirurgicamente e podem envolver o uso adjuvante de antimicrobianos. No tratamento de abscessos dentoalveolares agudos (n = 90), um ensaio clínico randomizado avaliou a eficácia do uso empírico de amoxicilina e cefalexina como adjuvantes ao tratamento cirúrgico. Os pacientes submetidos apenas ao tratamento cirúrgico apresentaram sintomas relacionados a infecções, como edema, trismo e febre por cerca de 6,17 dias, enquanto aqueles tratados com amoxicilina e cefalexina apresentaram esses sintomas por 4,47 e 4,67 dias, respectivamente. Foram isoladas dos pacientes 111 cepas bacterianas, das quais 76,6% eram suscetíveis à amoxicilina e 89,2% eram suscetíveis à cefalexina. Desse modo, o uso de ambos os antimicrobianos como adjuvantes do tratamento cirúrgico poderia ser benéfico no manejo da infecção pós-operatória.<sup>31</sup>

#### **Profilaxia contra endocardite bacteriana**

A American Heart Association recomenda o uso de cefalosporinas como alternativa na profilaxia contra endocardite bacteriana em pacientes que não podem receber amoxicilina oral. Uma revisão sistemática avaliou o impacto da profilaxia antimicrobiana em incidência, duração e magnitude de bacteriemia associada a tratamento odontológico.<sup>32</sup>

Dois estudos avaliaram as cefalosporinas e, em um deles,<sup>33</sup> a dose única de cefuroxima reduziu bacteriemia pós-exodontia; no outro,<sup>34</sup> não se observou redução na bacteriemia pós-exodontia com cefaclor. Em análise conjunta dos dados desses estudos, uma revisão sistemática não detectou diferença significativa na redução da bacteriemia pós-exodontia com uso de cefalosporinas. Deve-se levar em conta que bacteriemia é um desfecho com limitações significativas.<sup>35</sup>

Em 99 pacientes submetidos à cirurgia ortognática, comparou-se a profilaxia antimicrobiana administrada em dose única ou prolongada por 5 dias. Não houve diferença significativa entre os dois regimes profiláticos.<sup>35</sup>

#### **► Prescrição**

Um esquema de administração e alguns parâmetros farmacocinéticos referentes às cefalosporinas de uso odontológico são apresentados no Quadro 21.5.

**Quadro 21.5** Esquemas usuais das cefalosporinas mais usadas na prática odontológica.

Agentes	Dose	Via	Intervalo (horas)
Cefalotina	A: 1 a 2 g	IV	Dose única*
Cefazolina	C: 25 mg/kg	IV, IM	Dose única*
Cefalexina	A: 2 g C: 50 mg/kg	VO	Dose única**
Cefaclor	A: 250 a 500 mg C: 20 mg/kg/dia	VO	8
Cefoxitina	A: 1 a 2 g C: 80 a 160 mg/kg/dia	IV IM	4 a 8

\*Profilaxia de infecção pós-operatória em procedimentos sob anestesia geral: o momento de administração coincide com o da indução anestésica (20 a 30 minutos antes do início do procedimento; a dose pode ser repetida transoperatoriamente, a cada 2 meias-vidas, em procedimentos muito prolongados). \*\*Profilaxia de infecção pós-operatória em procedimentos ambulatoriais: o momento da administração é 1 hora antes do procedimento. A: adulto; C: criança; IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; VO: via oral.

### ► Seguimento

Cefalosporinas apresentam baixa toxicidade. As reações alérgicas das cefalosporinas são similares às das penicilinas, porém ocorrem com menos frequência (5% dos casos) e manifestam-se como anafilaxia, broncospasma, urticária, *rash* maculopapular, febre e eosinofilia. A irritação local se manifesta por sintomas digestivos (VO), dor (IM) e tromboflebite (IV). Quando usadas por longos períodos, as cefalosporinas podem induzir superinfecção. As principais interações estão descritas no Quadro 21.6.

**Quadro 21.6** Interações medicamentosas com cefalosporinas.

Representante	Outro fármaco	Resultados
Cefalosporinas em geral	Diuréticos de alça Aminoglicosídeos	Maior nefrotoxicidade Efeito sinérgico e maior nefrotoxicidade
	Probenecida	Sinergia de preservação
	Hipoglicemiantes orais	Aumento da hipoglicemia
Cefalotina, cefalexina	Contraceptivos orais	Anulação do efeito contraceptivo

## MACROLÍDIOS

### ► Introdução

Os macrolídeos naturais incluem eritromicina (obtida dos produtos metabólicos de uma cepa de *Streptomyces erythreus*), espiramicina e josamicina. Novos derivados compreendem azitromicina (um azalídeo), claritromicina, roxitromicina e diritromicina, que apresentam maior estabilidade em meio ácido, melhor disponibilidade VO, efeito mais longo, melhor atividade sobre bactérias de desenvolvimento intracelular e aumento da concentração intrafagocitária.

Os macrolídeos ligam-se à subunidade 50S do ribossomo bacteriano, inibindo a síntese de proteínas RNA-dependentes, o que lhes confere, a princípio, atividade bacteriostática, mas que pode ser bactericida, dependendo das concentrações plasmáticas e teciduais atingidas e do tipo de microrganismo envolvido. O espectro de atividade dos macrolídeos é semelhante ao da penicilina e inclui cocos gram-positivos, muitas bactérias anaeróbias (particularmente da microbiota oral) e alguns bacilos gram-positivos e gram-negativos. A

atividade bactericida de azitromicina é maior que a de eritromicina e claritromicina contra bacilos gram-negativos, possivelmente devido a sua melhor penetração celular.<sup>36</sup>

Muitos bacilos gram-negativos têm resistência natural, devido à inabilidade dos macrolídeos em penetrar efetivamente suas membranas. Baixos graus de resistência têm sido observados para cocos anaeróbios gram-positivos (CAGP), sendo provavelmente relacionados a mudanças na estrutura dos fosfolipídios (PLP). Os principais genes conhecidos que conferem resistência aos macrolídeos são *erm*, produzindo alteração microssomal, e *mef(A)* e *msr(A)*, promovendo efluxo do antibiótico. Mutações na proteína ribossômica L4 e no RNAr 23S têm sido descritas em algumas espécies resistentes a macrolídeos.<sup>37</sup>

Estreptococos do grupo *viridans* (SGV) vêm ganhando importância como reservatórios de determinantes de resistência para patógenos do trato respiratório. SGV resistentes a macrolídeos, encontrados na orofaringe de adultos saudáveis, conseguem ser também resistentes a outros antibióticos de uso comum, o que pode ser transferido a outras espécies bacterianas. Entretanto, o desenvolvimento de resistência bacteriana a um derivado macrolídeo não é obrigatório a outros representantes da classe. Um estudo recente caracterizou o resistoma da cavidade oral de indivíduos de vários locais do mundo, encontrando alta prevalência de genes determinantes de resistência aos macrolídeos, tetraciclina e fluoroquinolonas.<sup>38</sup> Existe resistência cruzada entre macrolídeos e tetraciclina para muitas espécies da microbiota bucal, com correlação significativa entre os genes *erm* (B) e *tet* (M).<sup>39</sup> Esses achados merecem atenção especial e recomendações de cautela com o uso empírico crescente dessa classe de antibióticos em Odontologia.

### ► Seleção

Durante muitos anos, macrolídeos foram considerados antibióticos substitutivos das penicilinas para tratamento de infecções em pacientes alérgicos.<sup>3</sup> A eritromicina é o representante macrolídeo com maior experiência clínica de uso. Na atualidade, seu uso em Odontologia tem declinado sensivelmente, sobretudo em função da crescente resistência bacteriana a essa classe de antibióticos.<sup>40</sup> Apesar das inúmeras evidências de ineficácia para muitas espécies bacterianas da microbiota bucal, seu uso ainda pode ser recomendado



para tratamento de infecções leves a moderadas em pacientes imunocompetentes alérgicos às penicilinas. A claritromicina e a azitromicina são os antibióticos de escolha para quadros de abscesso periapical agudo nesses pacientes, associando-se a menor incidência de efeitos adversos gastrintestinais em comparação à eritromicina.<sup>36</sup>

Diversos ensaios clínicos foram realizados para determinar a eficácia do uso adjuvante de macrolídeos no tratamento não cirúrgico da periodontite. Uma metanálise de 14 ensaios clínicos mostrou que o uso adjuvante da azitromicina melhorou significativamente a eficácia da terapia periodontal não cirúrgica na redução da profundidade e sangramento à sondagem e melhora de nível de inserção clínica, sobretudo em bolsas periodontais inicialmente mais profundas. Por outro lado, não foi observado benefício em bolsas mais superficiais.<sup>41</sup>

Resultados semelhantes foram encontrados por outra revisão sistemática de 15 ensaios clínicos.<sup>42</sup> Entretanto, apesar de existirem algumas evidências de benefício com azitromicina, há variabilidade significativa entre os desfechos de ensaios individuais incluídos nessas revisões sistemáticas. As evidências mais sólidas, envolvendo o uso adjuvante de antimicrobianos no manejo da periodontite, são vistas com a associação de amoxicilina + metronidazol.<sup>9</sup> Assim, a azitromicina não é indicada como agente de primeira escolha em pacientes sem contra-indicações para amoxicilina + metronidazol.

Alguns estudos também avaliaram a eficácia do uso de azitromicina na redução de complicações pós-implantes e no manejo da peri-implantite. Evidências indicam que a azitromicina antes de uma cirurgia de implante dentário reduz as concentrações de algumas citocinas pró-inflamatórias no fluido gengival crevicular e no fluido crevicular peri-implantar. Portanto, o uso pré-operatório de azitromicina supera o de amoxicilina na resolução de inflamação pós-operatória.<sup>43</sup>

Já foi igualmente observado que a azitromicina pode reduzir a expressão do mRNA de mediadores inflamatórios em neutrófilos de maneira muito mais consistente que a amoxicilina.<sup>44</sup>

Além disso, alguns estudos mostraram que o uso adjuvante de azitromicina, no tratamento da peri-implantite, reduz a profundidade e o sangramento à sondagem e a inflamação da gengiva por até 9 meses após o tratamento.<sup>45,46</sup>

Comparativamente, uma quantidade menor de estudos avaliou o uso de claritromicina em Odontologia. Alguns ensaios clínicos pequenos mostraram que o uso oral reduziu a profundidade de sondagem, melhorou o nível de inserção clínica e reduziu a presença de alguns microrganismos no biofilme subgengival de pacientes com periodontite crônica ou agressiva.<sup>47-49</sup>

Uma revisão sistemática sugeriu que os benefícios do uso local de claritromicina podem superar aqueles observados durante o uso oral em parâmetros como profundidade de sondagem e nível de inserção clínica.<sup>50</sup> Cabe ressaltar, entretanto, que tais evidências são baseadas em poucos ensaios clínicos com número limitado de pacientes.

Azitromicina e claritromicina têm sido recomendadas pela American Heart Association como alternativas aos betalactâmicos para profilaxia de endocardite bacteriana em

adultos e crianças. Da mesma maneira, alguns estudos sugerem que azitromicina poderia ser alternativa à amoxicilina para a profilaxia contra infecções após cirurgia de extração de terceiro molar.<sup>51,52</sup>

### ► Prescrição

Geralmente, macrolídeos são utilizados VO. A azitromicina tem rápida absorção oral, resultando em biodisponibilidade entre 30 e 40%. A eritromicina é comercializada como ésteres (estolato, estearato e etilsuccinato), possibilitando administração IM e VO, favorecendo o mascaramento do amargor da eritromicina base. Deve-se evitar a ingestão de alimentos antes e após a administração oral de eritromicina base, enquanto a absorção de estolato não é influenciada por alimentos. Já a claritromicina é rápida e quase totalmente absorvida após administração oral, mesmo na presença de alimentos. Entretanto, devido ao metabolismo de primeira passagem, sua biodisponibilidade acaba sendo reduzida para cerca de 50%.<sup>3</sup>

As doses variam de acordo com forma farmacêutica e a via de administração empregadas. A azitromicina é recomendada na dose de 500 mg a cada 24 horas. A eritromicina tem sido utilizada em pró-doses de 250 mg, até 2 g diários – essa dose máxima delimita sua utilidade a infecções leves. A dose de claritromicina é de 250 mg a cada 12 horas para adultos com infecções leves a moderadas e 500 mg a cada 12 horas para adultos com infecções mais graves.<sup>3</sup> Ajustes de dosagem não parecem ser necessários em pacientes com insuficiências hepática e renal leve a moderada, mas pode ser necessário um ajuste de dose de eritromicina e claritromicina em pacientes com insuficiência renal grave.

O intervalo entre doses é de 6, 12 e 24 horas para eritromicina, claritromicina e azitromicina, respectivamente.

A azitromicina apresenta meia-vida plasmática e tecidual prolongada (24 a 96 horas), atingindo concentração nos tecidos 10 a 100 vezes maior que a sérica.

A duração de tratamento tem sido de 5 (azitromicina) a 10 dias (eritromicina, roxitromicina e claritromicina), com a possibilidade de utilizar azitromicina por menos tempo. Abscessos dentoalveolares têm sido tratados por 3 a 7 dias.

O esquema de administração e alguns parâmetros farmacocinéticos de macrolídeos podem ser vistos no Quadro 21.7.

### ► Seguimento

A claritromicina e a azitromicina induzem menos queixas gastrintestinais em comparação à eritromicina.

A incidência total de efeitos adversos de *azitromicina* fica em torno de 12%, sendo os mais frequentes diarreia (3,6%), náuseas e dor abdominal (2,5%), cefaleia e vertigens (1,3%) e pequena elevação das transaminases (1,5%).

Hepatotoxicidade é um efeito adverso raro, ocorrendo em geral entre 1 e 3 semanas após o início do tratamento e sendo predominantemente de natureza hepatocelular. Embora a maioria dos pacientes se recupere totalmente, podem ocorrer reações cutâneas graves, lesões crônicas e complicações que levem à morte ou à necessidade de transplante de fígado.<sup>53</sup>

**Quadro 21.7** Esquemas de administração de macrolídeos.

Fármaco	Dose diária		Via de administração	Pico sérico (mg/ml)	Intervalo (horas)	Meia-vida (horas)
	Adulto (g/dia)	Criança (mg/kg/dia)				
Eritromicina base	2 a 4	30 a 50	Oral	0,3 a 1,9	6	1,6
	1 a 4	50	Intravenosa	–	–	6
Eritromicina estolato	1 a 2	30 a 50	Oral	1 a 2	6	1,6
Eritromicina estearato	2 a 4	30 a 50	Oral	2 a 3	6	1,6
Claritromicina	0,5 a 1	15	Oral	2 a 3	12	3 a 4
Azitromicina	1*	5 a 10*	Oral	4 a 6	24	68 horas
	0,5	–	Intravenosa	–	–	24

\*Suspensão e cápsulas devem ser administradas 1 hora antes ou depois das refeições; comprimidos podem ser dados com alimentos. (Adaptada de Cahill et al.<sup>26</sup>)

Com *claritromicina*, a incidência geral de efeitos adversos varia de 4 a 30%, e são relatados diarreia, vômito, dor abdominal, prolongamento do tempo de protrombina, hiperbilirrubinemia, hepatomegalia e elevação do número de enzimas hepáticas.

O uso da *eritromicina* é limitado por efeitos adversos gastrointestinais (dor epigástrica, diarreia, náuseas e vômito) e incomoda particularmente crianças pequenas, o que leva cerca de um terço dos pacientes a não completar a terapia. Além disso, necessidade de múltiplas doses diárias e regime de tratamento prolongado também podem comprometer a adesão do paciente e, por consequência, a efetividade da terapia.

Todos os efeitos adversos mais comuns são dose-dependentes. O *estolato de eritromicina* apresenta elevado risco de desenvolvimento de hepatite colestática, cujos sintomas incluem náuseas, vômitos e dor abdominal, seguidos por icterícia, febre e alterações nos leucócitos. É uma manifestação que independe da dose, mas reversível. Ocorre menos frequentemente com *etilsuccinato de eritromicina* e tem rara ocorrência em crianças menores de 12 anos.

De modo geral, as reações de hipersensibilidade à eritromicina são leves e incluem febre, eosinofilia e erupções

cutâneas. Anafilaxia e distúrbios respiratórios agudos são muito raros e aparecem na literatura como relatos de casos.

A eritromicina e a azitromicina estão classificadas como risco B para gravidez na antiga categorização da Food and Drug Administration (FDA), enquanto a claritromicina encontra-se classificada como risco C, por ter sido relacionada a defeito fetal em camundongos e macacos.

Estolato de eritromicina apresenta elevado risco de desenvolvimento de hepatite colestática, cujos sintomas incluem náuseas, vômitos e dor abdominal, seguidos por icterícia, febre e alterações nos leucócitos. É condição rara em crianças menores de 12 anos. Essa manifestação é independente de dose e reversível, ocorrendo menos frequentemente com *etilsuccinato de eritromicina*. De modo geral, as reações de hipersensibilidade à eritromicina são leves, incluindo febre, eosinofilia e erupções cutâneas. Anafilaxia e distúrbios respiratórios agudos são muito raros e aparecem na literatura como relatos de casos.

Algumas interações medicamentosas entre macrolídeos e outros fármacos podem acarretar efeitos adversos, o que pode ser observado no Quadro 21.8.

**Quadro 21.8** Interações medicamentosas de macrolídeos.

Macrolídeo	Segundo fármaco	Efeitos	Mecanismo
Eritromicina	Clindamicina	Diminui o efeito antibiótico	Antagonismo mútuo
Eritromicina, claritromicina	Teofilina	Convulsões, arritmias	Antibiótico inibe citocromo P450 e metabolismo do segundo fármaco
Eritromicina, claritromicina, azitromicina	Alfentanila	Aumento da depressão respiratória	Antibiótico inibe citocromo P450 e metabolismo do segundo fármaco
	Bromocriptina	Aumenta efeitos em SNC, hipotensão	
	Carbamazepina	Ataxia, vertigem, sonolência	
	Ciclosporina	Aumenta imunossupressão e nefrotoxicidade	
	Bloqueadores de canais de cálcio	Hipotensão, taquicardia, edema	
	Metilprednisolona, prednisona	Aumento de imunossupressão	
	Lovastatina	Dor muscular, rabdomiólise	
	Triazolam, midazolam	Aumento da profundidade e duração da sedação	
Eritromicina, claritromicina	Varfarina	Aumenta o efeito anticoagulante	Antibiótico interfere no metabolismo do segundo fármaco

(continua)

**Quadro 21.8** Interações medicamentosas de macrolídeos. (Continuação)

Macrolídeo	Segundo fármaco	Efeitos	Mecanismo
Eritromicina	Digoxina	Toxicidade digitalica, arritmias, distúrbios visuais, hipersalivação	Antibiótico mata a <i>Eubacterium lentum</i> , metabolizadora da digoxina no intestino
Azitromicina	Piroxicam	Diminuição de efeito anti-inflamatório	Deslocamento de piroxicam de sítios aceptores teciduais

SNC: sistema nervoso central.

## TETRACICLINAS

### ► Introdução

Tetraciclina são antimicrobianos bacteriostáticos de amplo espectro, com curta duração de efeito, que inibem a síntese proteica por meio de ligação aos ribossomos 30S.<sup>3</sup> Seus principais representantes são cloridrato de tetraciclina, doxiciclina e minociclina. A tetraciclina foi isolada em 1950 a partir do fungo *Streptomyces aureofaciens*; em 1966, foi criada a doxiciclina, tetraciclina semissintética de longa duração de efeito, e, no ano seguinte, foi sintetizada minociclina.

Tetraciclina apresentam atividade contra bactérias gram-positivas e negativas, anaeróbias, aeróbias, bacilos álcool-ácido-resistentes, clamídias, micoplasmas, riquetsias e espiroquetas.<sup>3</sup> Atuam em infecções orais causadas por *Actinomyces*, *Actinobacillus*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Peptococcus* e *Fusobacterium*.<sup>36</sup> Entretanto, elas também atuam sobre a flora normal do trato digestório, possibilitando o surgimento de infecções oportunistas por *Candida* sp. e outros microrganismos resistentes às tetraciclina.

Atualmente, devido ao uso excessivo e ao surgimento de cepas resistentes,<sup>54-57</sup> esses antibacterianos têm utilização limitada como agentes de primeira escolha. A resistência bacteriana às tetraciclina se dá geralmente por transferência genética (plasmídeos e transpósons), mas também pode envolver mutação, em que ocorre a diminuição da concentração intracelular do fármaco por criação de via de efluxo, acesso reduzido ao ribossomo por proteína protetora ou inativação enzimática.<sup>3</sup>

### ► Seleção

Tetraciclina são usadas como tratamento adjuvante na doença periodontal, sistêmica ou localmente, pois podem reduzir o número de microrganismos patogênicos e modular a resposta inflamatória, diminuindo a lesão tecidual. Atualmente, a doxiciclina tem sido a mais indicada no tratamento das periodontites, já que, por suas características farmacocinéticas (maior lipossolubilidade, absorção oral mais rápida, meia-vida maior com intervalo mais longo entre as doses), apresenta vantagens em relação aos demais representantes. É utilizada para doenças periodontais agressivas em pacientes adultos ou como alternativa terapêutica nos casos de hipersensibilidade às penicilinas ou efeitos adversos ao metronidazol.<sup>36</sup>

Doses de doxiciclina inferiores às antimicrobianas diminuem a atividade das metaloproteínases, que, durante a progressão da doença periodontal crônica, medeiam a destruição da matriz extracelular em bolsas periodontais.<sup>58,59</sup> Além disso, foi demonstrado que o uso adjuvante dessas

doses também pode diminuir o estresse nitrosativo associado à periodontite crônica.<sup>60</sup> Nesse contexto, metanálise de três ensaios clínicos mostrou que doses subantimicrobianas de doxiciclina adjuvantes a raspagem e alisamento radicular tiveram benefícios adicionais a longo prazo em parâmetros como nível de inserção clínica (CAL), profundidade de sondagem, placa e índices gengivais.<sup>61</sup> Entretanto, outra metanálise de seis ensaios clínicos não observou benefício com o uso adjuvante de doxiciclina nos níveis de inserção clínica em pacientes diabéticos.<sup>62</sup>

Resultados conflitantes têm sido observados com o uso local de tetraciclina no manejo da periodontite. Embora alguns estudos tenham observado que o uso adjuvante de microesferas de doxiciclina<sup>63</sup> e minociclina<sup>64</sup> reduziu a profundidade de sondagem e aumentou o nível de fixação clínica em pacientes com periodontite crônica, outros não observaram qualquer benefício com uso de microesferas de minociclina.<sup>65</sup>

### ► Prescrição

Tetraciclina são primordialmente utilizadas VO, apesar de existirem formas farmacêuticas de administração parenteral e tópica. O uso tópico não é comum; entretanto, a administração subgengival de microesferas com liberação sustentada de doxiciclina ou minociclina tem sido usada em adultos com doença periodontal, apresentando resultados variáveis. A maior parte da absorção ocorre no estômago e na porção inicial do intestino delgado. Antiácidos à base de alumínio, cálcio ou magnésio, preparações contendo ferro ou sais de bismuto, colestiramina, colestipol e leite e derivados prejudicam ou inibem a absorção das tetraciclina, devido à quelação dos cátions bivalentes e trivalentes. Os quelatos são excretados nas fezes e, conseqüentemente, níveis séricos terapêuticos não são obtidos. Portanto, cloridrato de tetraciclina deve ser administrado 2 horas antes ou depois das refeições. A doxiciclina e a minociclina apresentam maior absorção oral (95 a 100%), não prejudicada por alimentos. Quaisquer tetraciclina devem ser ingeridas com adequadas quantidades de líquidos para evitar irritação digestiva. O desconforto gástrico pode ser minimizado se forem ingeridas com alimentos, com exceção dos laticínios ou antiácidos.

Tetraciclina distribuem-se amplamente por todo o organismo, em tecidos e secreções, e atingem altas concentrações em saliva, dentina, esmalte e ossos. Atravessam a placenta e penetram a circulação fetal e o líquido amniótico; altas concentrações do fármaco são encontradas no leite materno. Concentram-se no fígado, sendo excretadas pela bile para o intestino, sendo então parcialmente reabsorvidas. Com exceção da doxiciclina, que tem excreção extrarrenal

(90% nas fezes), são eliminadas na urina; não se acumulam em pacientes com insuficiência renal, dispensando ajuste de doses nessa situação. Em insuficiência hepática, recomenda-se diminuição de dose, embora não haja dados de aumento de níveis séricos de tetraciclinas nessa situação. A precaução se deve à hepatotoxicidade manifestada por elas. Meias-vidas maiores de minociclina e doxiciclina propiciam intervalos de 12 a 24 horas entre doses, o que aumenta a adesão dos pacientes ao tratamento.

Os esquemas de administração podem ser visualizados no Quadro 21.9.

### ► Seguimento

Tetraciclinas podem provocar efeitos tóxicos moderados a graves, mas raramente induzem reações alérgicas. Podem determinar superinfecção.

Elas se depositam na forma de ortofosfato complexo em ossos e dentes durante o desenvolvimento, provocando manchas marrons e hipoplasia de esmalte dental proporcionais à quantidade total administrada (dose proporcional ao peso corporal). Atingem a primeira dentição quando administradas a neonatos e bebês. A pigmentação de dentes permanentes anteriores se desenvolve quando o fármaco é administrado entre 2 meses e 5 anos, durante a calcificação dentária e quando as coroas estão sendo formadas. Portanto, não devem ser usadas por crianças menores de 8 anos. A administração durante a gestação compromete a dentição decídua dos conceptos. Além disso, gestantes são particularmente suscetíveis à hepatotoxicidade induzida por tetraciclinas. Por tudo isso, tetraciclinas não estão indicadas para crianças, gestantes ou nutrízes.<sup>3</sup>

As tetraciclinas tampouco devem ser usadas por pacientes com história de reação alérgica. Durante seu uso, deve-se evitar demasiada exposição ao sol e usar filtros solares. É preciso diminuir a dosagem em insuficientes hepáticos,

já que a toxicidade é dose-dependente. Nesse contexto, a doxiciclina parece estar menos associada com hepatotoxicidade.<sup>66</sup> Tetraciclina degradada ou com prazo de validade vencido induz quadro clínico similar ao da síndrome de Fanconi, caracterizado por náuseas, vômitos, poliúria, polidipsia, proteinúria, acidose, glicosúria e aminoacidúria.<sup>3</sup>

Os demais efeitos adversos das tetraciclinas estão resumidos no Quadro 21.10.

Quanto a interações medicamentosas, pacientes em uso de anticoagulantes orais podem necessitar redução da dosagem, conforme orientação médica, pois as tetraciclinas diminuem a atividade da protrombina. Álcool, barbitúricos, carbamazepina e fenitoína diminuem a meia-vida das tetraciclinas. O uso simultâneo a contraceptivos orais pode reduzir a eficácia dos anticoncepcionais, possibilitando gestação não desejada. O uso concomitante de tetraciclinas e metoxiflurano pode causar toxicidade renal fatal.

**Quadro 21.10** Efeitos adversos associados ao uso de tetraciclinas.

<b>Perturbações gastrintestinais:</b> epigastralgia, desconforto abdominal, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, pancreatite, esofagite e úlceras esofágicas
<b>Hepatotoxicidade:</b> predominantemente em gestantes e na administração de altas doses
<b>Nefrotoxicidade:</b> síndrome de Fanconi
<b>Fotosensibilidade</b>
<b>Pigmentação das unhas</b>
<b>Efeitos sobre tecidos calcificados:</b> diminuição do crescimento ósseo, pigmentação castanha dos dentes, hipoplasia de esmalte e dentina
<b>Reações de hipersensibilidade:</b> erupções cutâneas, urticária, dermatite esfoliativa, prurido, glossite atrófica ou hipertrófica, febre, asma, angioedema, anafilaxia
<b>Superinfecção:</b> por fungos e bactérias (candidíase, colite pseudomembranosa por <i>C. difficile</i> )

**Quadro 21.9** Esquemas de tetraciclinas usadas na prática odontológica.

Fármaco	Dose diária	Via de administração	Intervalo entre doses (horas)	Meia-vida (horas)	Depuração
Tetraciclina	1 a 2 g	Oral	6	8	R
Doxiciclina	100 a 200 mg	Oral	12 a 24	16	H
Minociclina	100 a 200 mg	Oral	12 a 24	16	H

R: renal; H: hepática.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wannmacher L. Antibióticos betalactâmicos. In: Wannmacher L, Ferreira MBC (eds.). farmacologia clínica para dentistas. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007. p. 280-7.
2. Curello J, MacDougall C. Beyond susceptible and resistant, part II: treatment of infections due to gram-negative organisms producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. J Pediatr Pharmacol Ther. 2014;19(3):156-64.
3. MacDougall C. Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KLL (eds.). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 13. ed. New York: McGraw-Hill; 2018. p. 1049-66.
4. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(3):969-76.
5. Agnihotry A, Gill KS, Stevenson III RG, Fedorowicz Z, Kumar V, Sprakel J et al. Irreversible pulpitis – a source of antibiotic over-prescription? Braz Dent J. 2019;30(4):374-9.
6. Eren E, Onay O, Ungor M. Assessment of alternative emergency treatments for symptomatic irreversible pulpitis: a randomized clinical trial. International Endodontic J. 2018;51:e227-e237.
7. Orlandi M, Aguilera EM, Marleta D et al. Impact of the treatment of periodontitis on systemic health and quality of life: a systematic review. J Clin Periodontol. 2022;49(suppl. 24):314-27.
8. Sgolastra F, Petrucci A, Ciarrocchi I et al. Adjunctive systemic antimicrobials in the treatment of chronic periodontitis: A systematic review and network meta-analysis. J Periodontol Res. 2021;56(2):236-48.
9. Teughels W, Feres M, Oud V, Martín C, Matesanz P, Herrera D. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis ther-

- apy: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2020;47:257-81.
10. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Optimal dose and duration of amoxicillin-plus-metronidazole as an adjunct to non-surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clinical Periodontology.* 2018;45(1):56-67.
  11. Nibali L, Koidou VP, Hamborg T, Donos N. Empirical or microbiologically guided systemic antimicrobials as adjuncts to non-surgical periodontal therapy? A systematic review. *J Clinical Periodontology.* 2019;46(10):999-1012.
  12. Canullo L, Troiano G, Sbricoli L, Guazzo R, Laino L, Caiazzo A et al. The use of antibiotics in implant therapy: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis on early implant failure. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2020;35(3):485-94.
  13. Roca-Millan E, Estrugo-Devesa A, Merlos A, Vinuesa T, López-López J. Systemic antibiotic prophylaxis to reduce early implant failure: a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics.* 2021;10(6):698.
  14. Khoury F, Keeve PL, Ramanauskaitė A et al. Surgical treatment of peri-implantitis – consensus report of working group 4. *IDJ.* 2019;69(S2):18-22.
  15. Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD004152.
  16. Romandini M, De Tullio I, Congedi F, Kalemaj Z, D'Ambrosio M, Lafori A et al. Antibiotic prophylaxis at dental implant placement: which is the best protocol? A systematic review and network meta-Analysis. *J Clin Periodontol.* 2019;46(3):382-95.
  17. Rodríguez Sánchez F, Arteagoitia I, Teughels W, Rodríguez Andrés C, Quirynen M. Antibiotic dosage prescribed in oral implant surgery: a meta-analysis of cross-sectional surveys. *Plos One.* 2020;15(8):e0236981.
  18. Lodi G, Azzi L, Varoni EA, Pentenero M, Del Fabro M, Carraci A et al. Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. *Cochrane Database Syst Ver.* 2021;2:CD003811.
  19. Oomens MAE, Verlinden CRA, Goey Y, Forouzanfar T. Prescribing antibiotic prophylaxis in orthognathic surgery: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014;43(6):725-31.
  20. Menon RK, Li KY, Gopinath D, Yiu Yan Leung YY. Does the use of amoxicillin/amoxicillin-clavulanic acid in third molar surgery reduce the risk of postoperative infection? A systematic review with meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019;48:263-73.
  21. Baqain ZH, Hyde N, Patrikidou A, Harris M. Antibiotic prophylaxis for orthognathic surgery: a prospective, randomised clinical trial. *Brit J Oral and Maxillofac Surg.* 2005;42(6):506-10.
  22. Ghantous Y, Araidy S, Yaffe V, Mirochnik R, El-Raziq, El-Naaj IA. The efficiency of extended postoperative antibiotic prophylaxis in orthognathic surgery: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery.* 2019;47:228e23.
  23. Halpern LR, Dodson TB. Does prophylactic administration of systemic antibiotics prevent postoperative inflammatory complications after third molar surgery? *J Oral and Maxillofacial Surg.* 2007;65(2):77-85.
  24. Miles BA, Potter JK, Ellis III E. The efficacy of postoperative antibiotic regimens in the open treatment of mandibular fractures: a prospective randomized trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(4):576-82.
  25. Oppelaar MC, Zijtvelde C, Kuipers S, ten Oever J. Evaluation of prolonged vs short courses of antibiotic prophylaxis following ear, nose, throat, and oral and maxillofacial surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;145(7):610-6.
  26. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2017;103(12):937-44.
  27. Lockhart PB, Loven B, Brennan MT, Fox PC. The evidence base for the efficacy of antibiotic prophylaxis in dental practice. *JADA.* 2007;138(4):458-74.
  28. Dukić S, Matijević S, Daković D, Čtović T. Comparison of cefixime and amoxicillin plus metronidazole in the treatment of chronic periodontitis. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73(6):526-30.
  29. Sisalli U, Lalli C, Cerone L, Maida S, Manzoli L, Serra E et al. Amoxicillin and clavulanic acid vs ceftazidime in the surgical extraction of impacted third molar: a comparative study. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012;25(3):771-4.
  30. Kang S-H, Yoo J-H, Yi C-K. The efficacy of postoperative prophylactic antibiotics in orthognathic surgery: a prospective study in Le Fort I osteotomy and bilateral intraoral vertical ramus osteotomy. *Yonsei Medical J.* 2009;50(1):55-9.
  31. Matijević S, Lazić Z, Kuljić-Kapulica N, Nonković Z et al. Empirical antimicrobial therapy of acute dentoalveolar abscess. *Vojnosanitetski Pregled.* 2009;66:Broj 7.
  32. Lafaurie GI, Noriega LA, Torres CC, Castillo Y, Moscoso SB, Mosquera S et al. Impact of antibiotic prophylaxis on the incidence, nature, magnitude, and duration of bacteremia associated with dental procedures: A systematic review. *JADA.* 2019;150(11):948-559.e4.
  33. Wahlmann U, Al-Nawas B, Jütte M, Wagner W. Clinical and microbiological efficacy of single dose cefuroxime prophylaxis for dental surgical procedures. *J Antimicrob Agents.* 1999;253-6.
  34. Hall G, Heimdahl A, Nord CE. Effects of prophylactic administration of cefaclor on transient bacteremia after dental extraction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996;15(8):646-9.
  35. Davis CM, Gregoire CE, Davis I, Steeves TW. Surgical site infections following orthognathic surgery: a double blind, randomized controlled trial on a 3-day versus 1-day postoperative antibiotic regimen. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(4):796-804.
  36. Groppo FC, Fiol FSD, Andrade ED. Uso de antibióticos no tratamento ou na prevenção de infecções bacterianas bucais. In: Andrade ED. *Terapêutica medicamentosa em odontologia.* 3. ed. São Paulo: Artes Médicas; 2014. p. 54-77.
  37. Dinos GP. The macrolide antibiotic renaissance. *Br J Pharmacol.* 2017;174:2967-83.
  38. Carr VR, Witherden EA, Lee S et al. Abundance and diversity of resistomes differ between healthy human oral cavities and gut. *Nat Commun.* 2020;11:693.
  39. Brenciani A, Bacciaglia A, Vecchi M, Vitali LA. Genetic elements carrying erm (B) in *Streptococcus pyogenes* and Association with tet (M) tetracycline resistance gene. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2007;51(4):1209-16.
  40. Kim JH, Kim JY, Yoo CH, Seo WH, Yoo Y, Song DJ et al. Macrolide resistance and its impacts on *M. Pneumoniae pneumonia* in children: comparison of two recent epidemics in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(4):340-6.
  41. Zhang A, Song L, Liang H, Gu Y, Zhang C, Liu X et al. Molecular subtyping and erythromycin resistance of *Campylobacter* in China. *J Applied Microbiol.* 2016;121(1):287-93.
  42. O'Rourke VJ. Azithromycin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy: a systematic review. *Australian Dental J.* 2017;62(1):14-22.
  43. Escalante M, Eubank T, Binnaz L, Walters J. Comparison of azithromycin and amoxicillin before dental implant placement: an exploratory study of bioavailability and resolution of postoperative inflammation. *J Periodontol.* 2015;86:1190-200.
  44. Gibson MP, Walters JD. Inhibition of neutrophil inflammatory mediator expression by azithromycin. *Clin Oral Invest.* 2020;24:4493-500.
  45. Gomi K, Matsushima Y, Ujii Y, Shirakawa S, Nagano T, Kanazashi M et al. Full-mouth scaling and root planing combined with azithromycin to treat peri-implantitis. *Australian Dental J.* 2015;60:503-10.

46. Gershenfeld L, Kalos A, Whittle T, Yeung S. Randomized clinical trial of the effects of azithromycin use in the treatment of peri-implantitis. *Australian Dental J.* 2018;63(3):374-81.
47. Pradeep AR, Kathariya R. Clarithromycin, as an adjunct to non-surgical periodontal therapy for chronic periodontitis: a double blinded, placebo controlled, randomized clinical trial. *Arch Oral Biol.* 2011;56(10):1112-9.
48. Andere NMRB, dos Santos NCC, Araújo CF, Mathias IF, Taiete T, Casarin RCV et al. Clarithromycin as an adjunct to one-stage full-mouth ultrasonic periodontal debridement in generalized aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2017;88(12):1244-52.
49. Araújo CF, Andere NMRB, Castro dos Santos NC, Mathias-Santamaria IF, Reis AA, de Oliveira LD et al. Two different antibiotic protocols as adjuncts to one-stage full-mouth ultrasonic debridement to treat generalized aggressive periodontitis: A pilot randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2019;90(12):1431-40.
50. Bashir NZ, Sharma P. Clarithromycin as an adjunct to periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dent Hygiene.* 2021;00:1-12.
51. Ishihama K, Kimura T, Yasui Y, Komaki M, Ota Y. Azithromycin as prophylaxis for the prevention of postoperative infection in impacted mandibular third-molar surgery. *J Infection Chemother.* 2006;12(1):31-5.
52. Sayd S, Vyloppilli S, Kumar K, Subash P, Kumar N, Raseel S. Comparison of the efficacy of amoxicillin-clavulanic acid with metronidazole to azithromycin with metronidazole after surgical removal of impacted lower third molar to prevent infection. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surgeons.* 2018;44(3):103-6.
53. Martinez MA, Vuppalanchi R, Fontana RJ, Stolz A, Kleiner DE, Hayashi PH et al. Clinical and histological features of azithromycin-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(2):369-76.e3.
54. Ramos MMB, Jardim Jr. ECG. 2009 resistance to tetracycline and  $\beta$ -lactams and distribution of resistance markers in enteric microorganisms and pseudomonads isolated from the oral cavity. *J Appl Oral Sci.* 2009;17(spe):2009.
55. Lins RX, Andrade AO, Hirata Junior R, Wilson MJ, Lewis MAO, Williams DW et al. Antimicrobial resistance and virulence traits of *Enterococcus faecalis* from primary endodontic infections. *J Dentistry.* 2013;41(9):779-86.
56. Koukos G, Sakellari D, Arsenakis M, Tsalikis L, Slini T, Konstantinidis A. Prevalence of *Staphylococcus aureus* and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the oral cavity. *Archives Oral Biology.* 2015;60(9):1410-5.
57. Garbacz K, Wierzbowska M, Kwapisz E, Kosecka-Strojek M, Bronk M, Sak M et al. Distribution and antibiotic-resistance of different *Staphylococcus* species identified by matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) isolated from the oral cavity. *J Oral Microbiology.* 2021;13(1):1983322.
58. Tüter G, Serdar M, Kurtiş B, Walker SG, Atak A, Toyman U et al. Effects of scaling and root planing and subantimicrobial dose doxycycline on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-8, -13 and serum levels of HsCRP in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2010;81(8):1132-39.
59. Boelen GJ, Boute L, d'Hoop J, EzEldeen M, Lambrichts I, Opdenakker G. Matrix metalloproteinases and inhibitors in dentistry. *Clin Oral Investig.* 2019;23(7):2823-35.
60. Pârveu AE, Alb SF, Crăciun A, Taulescu MA. Efficacy of subantimicrobial-dose doxycycline against nitrosative stress in chronic periodontitis. *Acta Pharmacol Sin.* 2013;34(2):247-54.
61. Sgolastra F, Gatto R, Petrucci A, Monaco A. Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2012;83(10):1257-69.
62. Yap KCH, Pulikkotil SJ. Systemic doxycycline as an adjunct to scaling and root planing in diabetic patients with periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2019;19(1):209.
63. Rao SK, Setty S, Acharya AB, Thakur SL. Efficacy of locally-delivered doxycycline microspheres in chronic localized periodontitis and on *Porphyromonas gingivalis*. *J Invest Clin Dentistry.* 2012;3(2):128-34.
64. Chackartchi T, Romanos GE, Sculean A. Soft tissue-related complications and management around dental implants. *Periodontol 2000.* 2019;81(1):124-38.
65. Killeen AC, Harn JA, Jensen J, Yu F, Custer S, Reinhardt RA. Two-year randomized clinical trial of adjunctive minocycline microspheres in periodontal maintenance. *J Dent Hyg.* 2018;92(4):51-8.
66. Heaton PC, Fenwick SR, Brewer DE. Association between tetracycline or doxycycline and hepatotoxicity: a population based case-control study. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32(5):483-7.