

COLETÂNEA CIOSP | VOLUME 8



ORGANIZAÇÃO:

BRUNO BUENO SILVA • DANILO DUARTE • KLINGER DE SOUZA AMORIM

TERAPÊUTICA

DAS INFECÇÕES

ODONTOLÓGICAS

FARMACOLOGIA PARA A PRÁTICA CLÍNICA



 NAPOLÉÃO editora

 QUINTESSENCE PUBLISHING
BRASIL

01

PRINCÍPIOS GERAIS DE ANTIBIOTICOTERAPIA

Bruno Bueno Silva
Alcides Moreira
Manuela Rocha Bueno
Aline Lira Torneri
Carlos Augusto das Neves
Raquel Girardello
Pedro Luiz Rosalen

018

01

03

03

03

03

03

03

03

ANESTESIA LOCAL EM QUADROS DE INFECÇÕES ODONTOGÊNICAS

036

Klinger de Souza Amorim
Cleiton Pita dos Santos
Anne Caroline Gercina Carvalho Dantas
Juliana do Carmo Publio
Allan Carlos Araújo de Oliveira
Liane Maciel de Almeida Souza

02

05

05

04

04

04

04

INFECÇÕES NA ÁREA DE ATUAÇÃO DA CIRURGIA

080

Henrique Cabrini Moreira
Antonio Dionizio de Albuquerque Neto
Klinger de Souza Amorim
Daniel de Assunção Cerqueira
Lorenzo de Angeli Cesconetto
André Vitor Alves Araújo
Eder Magno Ferreira de Oliveira
Rubens Gonçalves Teixeira

04

04

TERAPIA MEDICAMENTOSA EM PERIODONTIA

096

Manuela Rocha Bueno
Mariana Linhares Almeida
Marcelo de Faveri
Magda Feres
Luciene Cristina de Figueiredo

05

02

06

INFECÇÃO ENDODÔNTICA

112

Diogo Henrique da Silva
Thatiana de Vicente Leite
Augusto Rodrigues Lima
José Flávio Affonso de Almeida

06

06

08

08

08

TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA ASSOCIADA À IMPLANTODONTIA

128

Marcelo Augusto Ruiz da Cunha Melo
Manuela Rocha Bueno
Bruno Bueno Silva
Jamil Shibli

07

05

COMO ABORDAR O PACIENTE FAZENDO USO DE BISFOSFONATOS?

138

Gabriela Giro
Ivan Vargas Rodrigues
Aline Alves Luciano
Maicon Douglas Pavelski
Márcio Amorim

08

08

01



01

Bruno Bueno **Silva** • Alcides **Moreira** • Manuela Rocha **Bueno**

Aline Lira **Torneri** • Carlos Augusto **das Neves** • Raquel **Girardello** • Pedro Luiz **Rosalen**

PRINCÍPIOS GERAIS DE ANTIBIOTICOTERAPIA

A cavidade bucal é habitada por diversos microrganismos incluindo bactérias, fungos e vírus. No entanto, as bactérias predominam no ambiente e estima-se que cerca de 700 espécies bacterianas (incluindo as transitórias) podem, em algum momento, estar presentes neste *habitat*. Entretanto, não são todas as espécies bacterianas que são patogênicas e algumas delas, são consideradas compatíveis com saúde e podem até competir com os patógenos e dessa forma, contribuir para a manutenção da saúde.

COMPONENTES ESTRUTURAIS BACTERIANOS

Os principais componentes das bactérias incluem parede celular, membrana citoplasmática, ribossomos, plasmídeos, fimbrias e seu material genético (DNA) (Figura 01). Para a produção das proteínas necessárias à manutenção da vida bacteriana, as informações (“receitas para preparo proteico”) contidas no DNA precisam ser “copiadas” para uma molécula de RNA. Esse processo de cópia é chamado de transcrição. Esse RNA produzido a partir do DNA é chamado de RNA mensageiro (RNAm) e é o responsável por “transmitir a receita” ao ribossomo, estrutura na qual ocorrerá a produção das proteínas. Esse processo de “leitura do RNAm” é chamado de tradução¹.

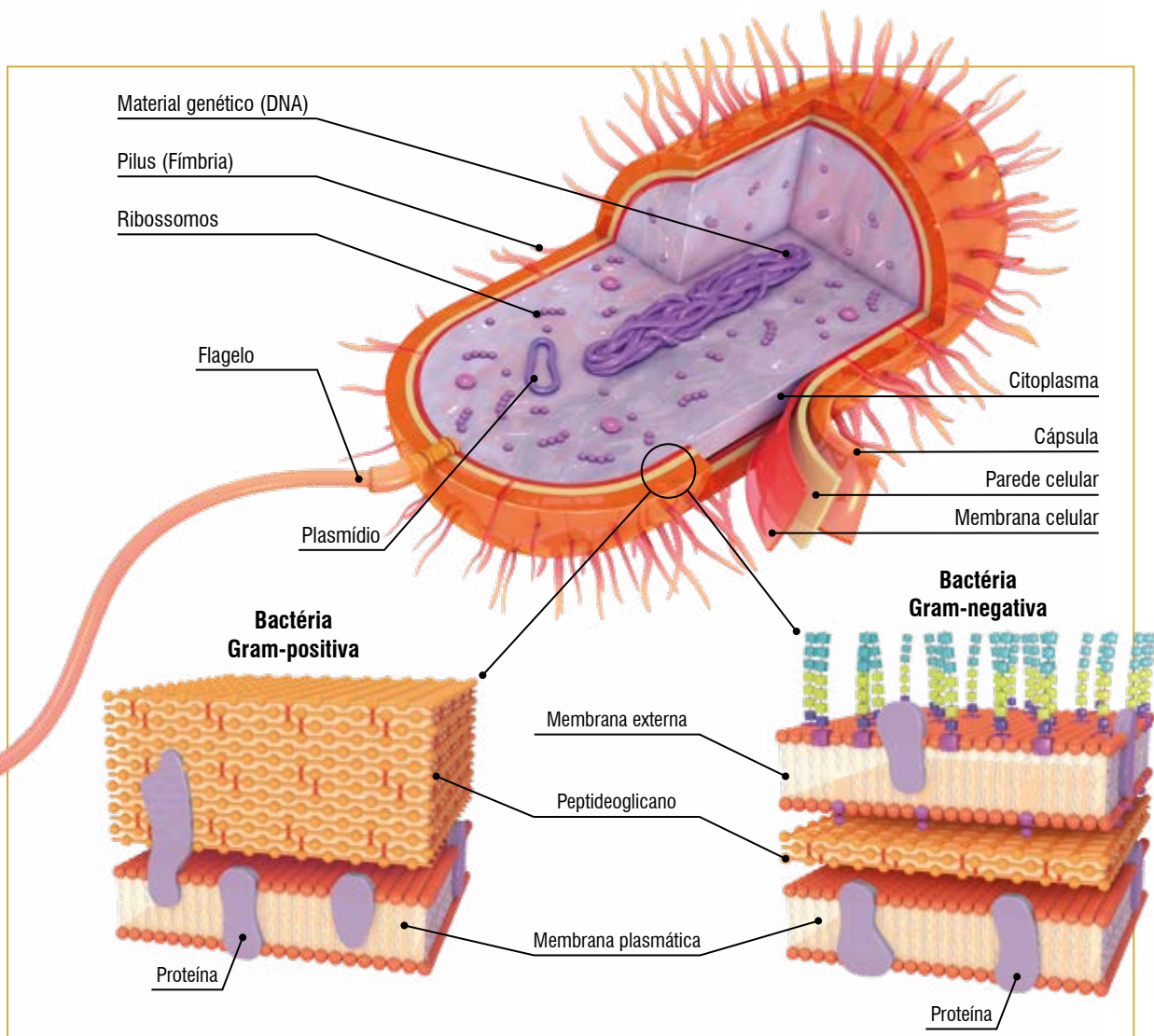
A membrana plasmática bacteriana possui um importante papel ao controlar a homeostase interna da célula bacteriana monitorando “o que entra e o que sai” da célula. Além disso, possui importante papel na produção da parede celular bacteriana, estrutura responsável por conferir forma à bactéria e controlar a pressão osmótica interna. A parede celular é composta por peptídeoglicanos, os quais são importantes componentes da parede celular bacteriana e consistem de unidades

alternadas de ácido N-acetil-murâmico (NAM) e ácido N-acetil glicosamina (NAG). Completando a estrutura, um tetrapeptídeo é aderido a cada unidade de NAM (Figura 02). As *penicillin binding proteins* (Proteínas Ligadoras de Penicilina – PBP) estão localizadas na membrana plasmática bacteriana e são responsáveis pela produção da parede celular².

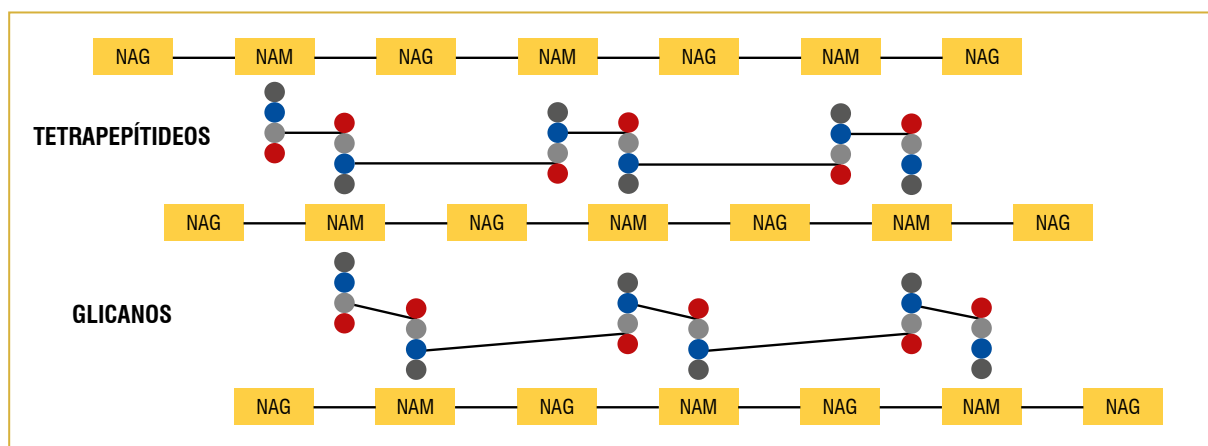
Por fim, outras estruturas bacterianas importantes são os plasmídeos e as fimbrias. Os plasmídeos são um material genético extracelular que normalmente codifica a produção de algum fator de virulência bacteriano como, por exemplo, a enzima betalactamase (capaz de inutilizar a amoxicilina), enquanto as fimbrias são responsáveis pela transferência de plasmídeos entre as bactérias e também pela adesão bacteriana.

Uma forma bastante conhecida de dividir as espécies bacterianas em dois grandes grupos é a coloração de Gram. Por meio desta técnica, as diferentes bactérias podem ser divididas em gram-positivas e gram-negativas (Figura 01). As principais características que diferem as gram-positivas das gram-negativas é a espessura da parede celular e a presença de componentes antigênicos. Enquanto as bactérias gram-positivas possuem uma parede celular espessa e ácido teicóico como componente antigênico, as bactérias gram-negativas apresentam uma parede celular menor, porém possuem uma membrana celular externa à parede celular, além da membrana citoplasmática, situada em uma porção interna em relação à parede celular, como exemplificado na figura 01.

As bactérias também diferem em relação à necessidade de oxigênio. Neste sentido, podem ser classificadas em bactérias aneróbias estritas, anaeróbias facultativas e aeróbias. Bactérias anaeróbias estritas são aquelas que não toleram a presença de oxigênio e assim, não se desenvolvem na presença dele.



01. Estrutura geral e componentes bacterianos.



02. Estrutura do peptidoglicano, principal componente da parede celular bacteriana.

São comumente encontradas no ambiente subgengival e, assim, estão relacionadas às doenças periodontais e abscessos (periodontais e endodônticos). As bactérias classificadas como anaeróbias facultativas são aquelas que, independentemente da presença ou não de oxigênio, conseguem se desenvolver. São a grande maioria das bactérias presentes na boca e algumas delas, são consideradas associadas à saúde dos tecidos bucais. Já as bactérias classificadas como aeróbias são aquelas que, obrigatoriamente, precisam de oxigênio para se desenvolverem¹.

INFECÇÕES BACTERIANAS

A cavidade bucal possui nichos distintos onde ocorre colonização de grupos distintos de bactérias. Os principais nichos são as superfícies duras, o dente, tanto a porção supragengival (acima da margem gengival) quanto na porção subgengival (sulco gengival, abaixo da margem gengival) e as superfícies mucosas como, por exemplo, as mucosas com epitélio queratinizado e mucosa com epitélio não queratinizado, como o sulco gengival (epitélio junctional). O dorso da língua também abriga uma grande diversidade de microrganismos devido às características retentivas das papilas.

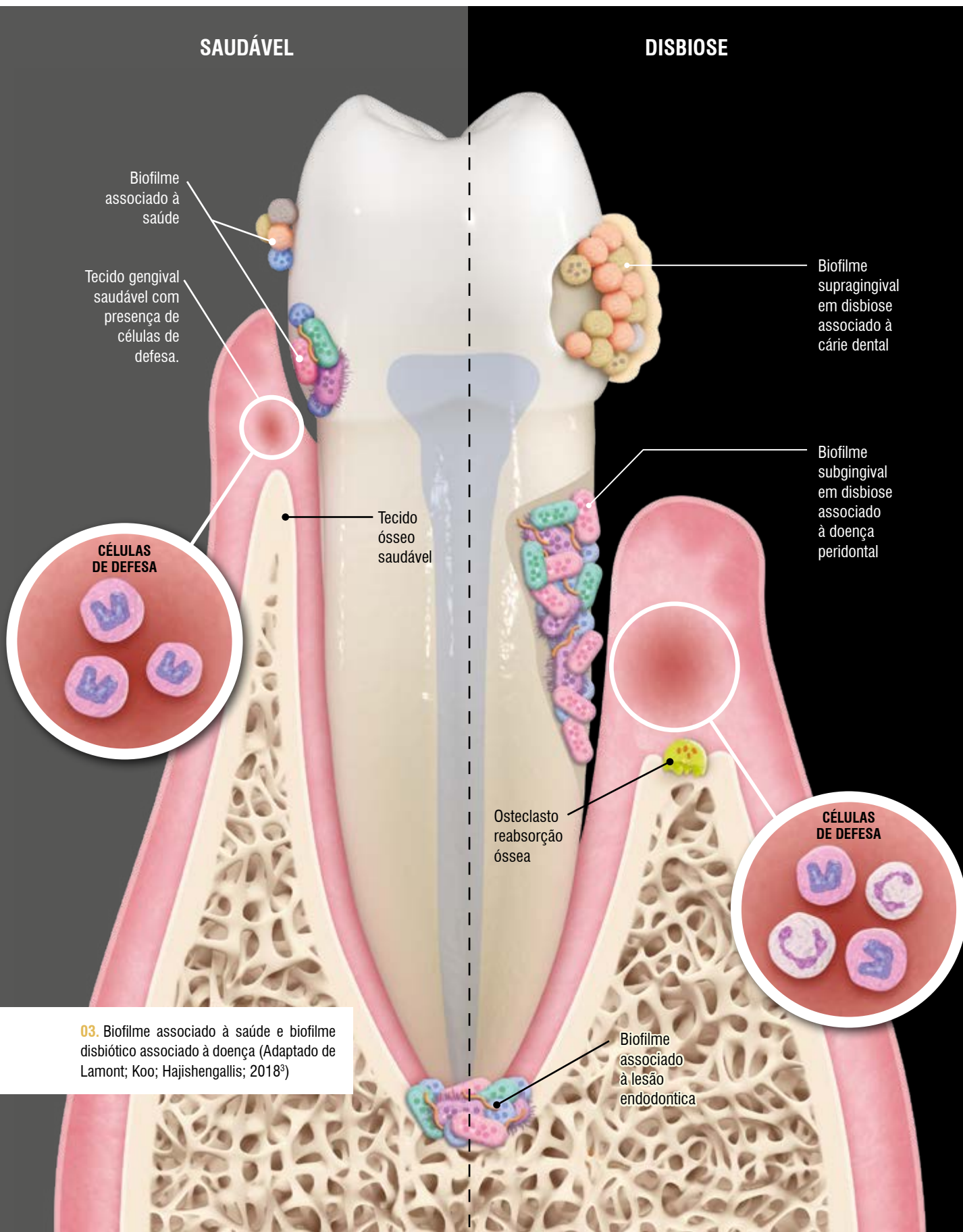
Na região de tecido mole, é importante ressaltar que nas mucosas bucais também estão presentes células do sistema imune, as quais convivem harmoniosamente com as bactérias. De fato, a presença da microbiota residente (microrganismos associados à saúde que estão naturalmente presentes na cavidade bucal) contribui para o desenvolvimento do sistema imune e acredita-se que possa contribuir na redução da colonização de outros patógenos.

Assim, as principais infecções bacterianas ocorrem nas mucosas e na região perirradicular e se iniciam, normalmente, devido a um desequilíbrio entre o biofilme e o sistema

imune. Atualmente, a modificação da microbiota bucal associada à saúde para uma microbiota associada à doença recebe o nome de disbiose do biofilme. Existem diversas hipóteses a cerca de como se inicia essa disbiose do biofilme, sendo que a mais aceita é que o acúmulo de biofilme propicia condições para que os patógenos (que possivelmente já estão presentes em um pequeno número na cavidade bucal) consigam se multiplicar e “dominar” aquele nicho, dando início ao que conhecemos como uma infecção odontológica (**Figura 03**). Neste sentido, as novas opções terapêuticas pesquisadas pelos cientistas atualmente incluem o uso de agentes que possam atuar somente nos patógenos e, assim, preservar a microbiota residente associada à saúde, a qual contribui para a prevenção da multiplicação dos patógenos³.

A microbiota residente associada à saúde é composta, principalmente, por bactérias do gênero *Streptococcus* (exceto *S. mutans*) e *Actinomyces*, enquanto os principais patógenos são *Porphyromonas gingivalis*, *Enterococcus faecalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Eubacterium nodatum*, entre outros. Neste ponto vale a pena destacar que, após o desenvolvimento de técnicas de biologia molecular como sequenciamento, novos possíveis patógenos estão em estudo e, no futuro, novos nomes poderão (e com certeza serão) incluídos nessa lista. Portanto, o nosso conhecimento sobre a vasta microbiologia bucal ainda é limitado⁴.

Assim, a escolha do medicamento antimicrobiano deve ser feita de acordo com as características da microbiota associada a cada tipo de infecção e de acordo com o mecanismo de ação do antibiótico, escolhendo aqueles que possuam toxicidade seletiva, ou seja, atuem em componentes bacterianos e não nas



células humanas. Neste sentido, é importante conhecer o mecanismo e o espectro de ação de cada um dos grupos de antibióticos disponíveis no mercado.

CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EM ODONTOLOGIA

Dentre os antibióticos disponíveis comercialmente, os principais grupos com uso recomendado na Odontologia são as penicilinas (dentre elas a amoxicilina talvez seja o antibiótico com a mais adequada indicação para uso em Odontologia), cefalosporinas, lincosaminas (clindamicina), macrolídeos (claritromicina), azalídeos (azitromicina) e nitro-imidazólicos (metronidazol)⁵. Uma vez que a correta escolha do antibiótico deve ser feita de acordo com as características microbiológicas da infecção a ser tratada, os demais grupos de antibióticos não constituem a melhor indicação de uso em Odontologia^{6,7}.

PENICILINAS

As penicilinas (Amoxicilina, Penicilina V, Ampicilina, entre outras) são um grupo de antibióticos muito utilizados na prática odontológica e com ampla atividade na área médica. Como mecanismo de ação, interferem na formação da parede celular bacteriana, principalmente nas bactérias em multiplicação e, como a célula humana não tem parede celular, logo não existe toxicidade direta com ela⁸. No entanto, isso não significa que o uso destes medicamentos não traz problemas. De maneira geral, os antibióticos podem gerar efeitos adversos e secundários (náusea, diarreia, alergias, etc.), interações medicamentosas das mais diversas e contribuir para surgir, cada vez mais, microrganismos multirresistentes. O espectro de ação da amoxicilina inclui anaeróbios estritos e facultativos, gram-positivos como, por

exemplo, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Eubacterium* e anaeróbios estritos gram-negativos como, por exemplo, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas* e *Veillonella*⁹.

Apesar de possivelmente serem o grupo de antibióticos mais utilizados em Odontologia e serem considerados como antibióticos de amplo espectro, algumas espécies bacterianas, principalmente os estafilococos, bactérias normalmente relacionadas à infecções na pele, são capazes de produzir enzimas chamadas de betalactamases que possuem a propriedade de destruir o anel betalactâmico da molécula das penicilinas antes que consiga atingir seu alvo bacteriano, inativando-as. Em 1965, Donald J. Tipper e Jack Strominger, da Universidade de Wisconsin, propuseram uma hipótese sobre o mecanismo de ação das penicilinas na qual o anel β -lactâmico tem estrutura similar à molécula do NAM, presente na parede celular bacteriana. Essa semelhança leva as PBPs a utilizarem o antibiótico β -lactâmico como substrato para a construção da parede celular bacteriana, levando à malformação da parede celular e consequente lise celular bacteriana⁸.

No que concerne à ação das betalactamases, é muito comum observarmos entre os cirurgiões-dentistas um erro de interpretação no momento da escolha da terapia com somente amoxicilina ou amoxicilina com ácido clavulânico. É muito comum os profissionais acreditarem que a amoxicilina com ácido clavulânico é mais potente do que a amoxicilina sozinha. Entretanto, o ácido clavulânico age somente como um inibidor de enzimas betalactamases sem nenhum efeito direto nas bactérias.

Quando as enzimas betalactamases se ligam aos betalactâmicos, elas agem degradando a molécula do antibiótico. Após o antimicrobiano ser degradado, a enzima é liberada (reciclada) para que se ligue a outras

moléculas de β -lactâmicos, para degradá-las. O ácido clavulânico é uma molécula de β -lactâmico modificada para que a enzima betalactamase faça uma ligação irreversível com a mesma. Sendo assim, ela não pode ser reciclada e menos moléculas da enzima ficam disponíveis para degradar a amoxicilina. Dessa forma, o ácido clavulânico age como um inibidor de enzimas betalactamases, para que a amoxicilina possa agir nas bactérias produtoras de penicilinas¹⁰. É sempre importante lembrarmos que o uso empírico de antimicrobianos está entre os principais fatores responsáveis pela seleção de microrganismos resistentes aos antimicrobianos, observado nos dias de hoje.

CEFALOSPORINAS

As cefalosporinas são uma família de antibióticos bactericidas que, inicialmente, foram obtidas do fungo *Cephalosporum acremonium*. Sua estrutura básica é semelhante à penicilina com um anel tiazolidina e um anel betalactâmico. Assim, também são sensíveis às bactérias que produzem betalactamases, como explicado anteriormente. As cefalosporinas se ligam às PBPs das bactérias e inibem a síntese da parede celular bacteriana, causando lise celular, particularmente em organismos em franco crescimento. Já foram produzidas cinco gerações de cefalosporinas, as quais possuem espectro de ação bastante semelhante às penicilinas. Elas se constituem como uma opção aos pacientes alérgicos à penicilina; no entanto, existe o risco de alergia cruzada devido à semelhança estrutural¹¹.

MACROLÍDEOS

Os macrolídeos, do qual fazem parte a claritromicina e os azalídeos (azitromicina - considerada um "parente próximo" dos macrolídeos), possuem como mecanismo de ação a inibição da síntese proteica nos ribossomos

bacterianos. Apesar das células eucariontes humanas também possuírem ribossomos, estes são estruturalmente diferentes dos ribossomos bacterianos (com subunidades 30S e 50S formando o complexo ribossomal 70S) e, portanto, esses grupos de antibióticos também possuem uma baixa citotoxicidade para as células humanas, cujos ribossomos possuem subunidades 40S e 60S formando o complexo ribossomal 80S.

Apesar de indicado em certas ocasiões (como opção à amoxicilina) como descrito a seguir (**Tabelas 01 e 02**), o uso de claritromicina deve ser realizado com precaução. A claritromicina é uma forte inibidora das CYPs hepáticas, enzimas responsáveis pela metabolização e conseqüente inativação de diversos medicamentos. Assim, há na literatura relatos de interações medicamentosas graves, onde há aumento dos efeitos de outros medicamentos como, por exemplo, bloqueadores dos canais de cálcio (tratamento da hipertensão), estatinas (tratamento para níveis altos de colesterol), ciclosporina (imunossupressor que pode ser utilizado em pacientes transplantados)^{5,9,12}.

A azitromicina possui uma meia-vida biológica prolongada (aproximadamente 68 horas), o que permite seu uso por dose única diária. O conceito de meia-vida refere-se ao tempo necessário para que 50% da quantidade de droga administrada sejam eliminados do organismo. Em estudos animais foram observadas altas concentrações de azitromicina nas células de defesa do organismo humano (principalmente neutrófilos), o que permite que a mesma seja liberada diretamente no foco da infecção. Entretanto, apesar dos resultados de estudos científicos ainda serem discordantes, existem relatos de que a azitromicina pode aumentar o risco de problemas cardiovasculares^{7,13}. Estudos futuros deverão elucidar esta dúvida, no entanto, vale a precaução do uso deste antibiótico em pacientes cardiopatas.

LINCOSAMINAS

Dentre os antibióticos deste grupo, a clindamicina é a única com indicação em Odontologia. Seu mecanismo de ação é semelhante ao dos macrolídeos (inibição da síntese proteica) e seu espectro de ação é bastante similar ao das penicilinas, exceto pelo fato de também agir em *Staphylococcus aureus* e algumas espécies produtoras de penicilinases. Apesar de ser uma opção ao uso de amoxicilina em casos específicos, é bom ter cuidado e orientar o paciente a procurar tratamento médico em casos de diarreia intensa devido ao risco de colite pseudomembranosa. Essa patologia é uma inflamação do cólon do intestino ocasionada pela bactéria *Clostridium difficile*. O amplo espectro de ação da clindamicina na microbiota intestinal pode permitir que tal bactéria se multiplique na mucosa intestinal, uma vez que o antibiótico irá reduzir a microbiota residente intestinal, a qual naturalmente compete e não permite a multiplicação de *C. difficile*. A colite pseudomembranosa caracteriza-se por diarreia, febre e dor abdominal e, em alguns casos mais graves e não tratados, pode ocasionar a morte do paciente^{14,15}.

NITRO-IMIDAZÓLICOS (METRONIDAZOL)

O metronidazol é ativado pela redução de seu grupo nitro sob baixa tensão de oxigênio, levando à fragmentação do imidazol e produção de efeitos citotóxicos por meio de danificação do DNA. As células de mamíferos normalmente não ativam o metronidazol, o que explica sua falta de toxicidade em humanos. Seu espectro de ação inclui bacilos gram-negativos anaeróbios, como os presentes na doença periodontal. Além disso, considera-se que o metronidazol não é totalmente efetivo contra bactérias anaeróbias facultativas⁹.

USO CLÍNICO DE ANTIBIÓTICOS EM ODONTOLOGIA

Os antibióticos, desde o início da sua utilização clínica foram, sem sombra de dúvidas, responsáveis por salvar a vida de milhões (talvez bilhões) de pessoas. Atualmente, o tratamento das doenças provocadas por bactérias faz parte da rotina clínica odontológica, sendo que, na maioria das vezes, não se faz necessário a utilização de antibióticos (tratamento da cárie e em certos casos de doença periodontal, por exemplo). No entanto, quando é necessário prevenir e/ ou tratar este problema (infecção), fazemos uso de medicamentos antibióticos para auxiliar o organismo a restabelecer o equilíbrio entre microbiota e sistema imune mencionado no início deste capítulo, uma vez que o processo infeccioso ocorre quando este sutil equilíbrio entre os microrganismos presentes (ou adquiridos) e o sistema imunológico se rompe.

No controle do processo infeccioso odontológico, o uso de antibióticos é apenas um dos vários fatores a serem observados: origem de infecção, remoção da causa, características de disseminação, necessidade de suporte sistêmico, etc. Acredita-se que a remoção da causa da infecção deva ser a principal conduta a ser adotada pelo cirurgião-dentista e os antibióticos devem ser usados com a finalidade de auxiliar o organismo a combater ou prevenir os problemas de origem bacteriana e em hipótese alguma, em Odontologia, “balas mágicas” substituirão o correto diagnóstico, os cuidados com a cadeia asséptica e procedimentos de ordem local.

Desta forma, o uso clínico de antibióticos em Odontologia pode ser didaticamente dividido em *profilaxia* e terapia antibiótica⁵.

PROFILAXIA ANTIBIÓTICA

Na profilaxia antibiótica não há evidência de infecção presente, contudo o uso de antibióticos é justificado para prevenir uma infecção

à distância, em pacientes específicos como, por exemplo, os que têm risco de desenvolver endocardite bacteriana e infecções metastáticas (hematogênicas) em próteses ortopédicas artificiais, este regime recebe o nome de *profilaxia antibiótica de infecções à distância*. Pode-se também usar antibióticos de maneira profilática para prevenir a infecção do sítio cirúrgico como, por exemplo, em alguns casos quando se faz extensas manipulações teciduais, instalações de materiais protéticos e enxertos, ou até mesmo em procedimentos cirúrgicos mais simples, em pacientes com comprometimentos sistêmicos (diabéticos descompensados, por exemplo); neste caso dá-se o nome de *profilaxia antibiótica cirúrgica*, a qual é realizada para prevenção de infecções no local manipulado pelo dentista.

Os procedimentos bucais são realizados em um ambiente considerado limpo-contaminado onde, por mais que se tenha todos os cuidados de assepsia e antissepsia, sempre existirá a presença de microrganismos. Sendo assim, a maioria dos procedimentos odontológicos (em especial os que promovem algum tipo de sangramento), gera uma bacteriemia transitória, expondo o organismo a patógenos potenciais. Mesmo assim, para a maioria das pessoas, essa bacteriemia não traz implicações clinicamente significativas; no entanto, dependendo de algumas condições do próprio procedimento (manipulação excessiva, necroses teciduais pós-cirúrgicas) e do paciente (imunossupressão, alterações metabólicas, risco de infecções à distância), o uso profilático de antibióticos traz benefícios.

Como não há evidência de infecção local, a instituição (ou não) da profilaxia antibiótica deve ser realizada pautada na relação entre o risco e benefício e, de maneira geral, se justifica quando: o paciente apresenta algum fator de risco para infecção (local ou à distância), o procedimento apresenta um alto

risco de infecção ou quando o risco é baixo, porém pode gerar grande morbidade (como, por exemplo, em cirurgias cardíacas ou cerebrais). Por princípio, quando está indicada a profilaxia antibiótica, deve-se fazer uma dose alta previamente à intervenção (para que no momento da intervenção tenha-se altas concentrações de antibiótico no sangue e nos tecidos) e por um curto período, haja vista que não existe processo infeccioso e a intenção é apenas prevenir¹⁶.

Assim, existem algumas situações clínicas em que a profilaxia antibiótica se faz necessária, as quais serão discutidas a seguir.

ENDOCARDITE INFECCIOSA (EI)

A endocardite infecciosa é caracterizada por uma infecção causada por patógenos que acessam a corrente sanguínea e se instalam, colonizando o revestimento do coração (endocárdio) e/ou uma ou mais válvulas cardíacas. Em geral, esta infecção cardíaca é causada por estreptococos do grupo *viridans* e os *Staphylococcus aureus* são responsáveis por mais de 80% dos casos. Essas bactérias possuem uma alta capacidade de adesão e normalmente estão presentes nas mucosas e na pele. Esta patologia apresenta um alto índice de mortalidade (cerca de 30%) e muitas vezes pode apresentar complicações graves como, por exemplo, embolia e insuficiência cardíaca congestiva. Dentre os sinais e sintomas, os mais comuns são febre baixa, dores nas articulações, fadiga, sudorese e perda de peso, os quais se manifestam ao redor de 2 a 4 semanas após a infecção.

Uma vez que esta condição está cada vez mais comum (estima-se que cerca de uma a cada 100.000 pessoas por ano apresentam quadro de EI), a American Heart Association (AHA) prepara diretrizes para a correta prevenção desta condição. O guia mais recente, publicado em 2017, recomenda que “A *profilaxia*

TERAPÊUTICA DAS INFECÇÕES ODONTOLÓGICAS

contra a EI é razoável antes dos procedimentos dentários que envolvem manipulação do tecido gengival, manipulação da região periapical dos dentes ou perfuração da mucosa oral em pacientes com as seguintes condições:

- I. Válvulas cardíacas protéticas, incluindo próteses implantadas por transcater e homoenxertos.
- II. Material protético usado para reparo da válvula cardíaca, como anéis e cordas para anuloplastia;
- III. Endocardite infecciosa prévia.
- IV. Doença cardíaca congênita cianótica não reparada ou doença cardíaca congênita reparada, com desvios residuais ou regurgitação valvular no local ou adjacente ao local de um adesivo protético ou dispositivo protético;
- V. Transplante cardíaco com insuficiência valvar devido a uma válvula estruturalmente anormal.

O guia também destaca que a ocorrência de EI é mais comum em pacientes com transplante cardíaco do que na população em geral e que o risco de EB é mais alto nos primeiros seis meses após o transplante devido à ruptura endotelial,

terapia imunossupressora de alta intensidade, acesso frequente ao cateter venoso central e biópsias endomiocárdicas frequentes¹⁷.

Apesar da gravidade desta condição, não são todos os procedimentos odontológicos que necessitam do emprego da profilaxia antibiótica mesmo que possam causar sangramento. Assim, é importante destacar que injeções anestésicas (exceto a técnica intraligamentar) em tecidos não infectados, colocação, remoção ou ajustes de próteses ou aparelhos ortodônticos; tomadas radiográficas; esfoliação de dentes decíduos e sangramento dos lábios ou da mucosa bucal por trauma e remoção de sutura são procedimentos que não necessitam de profilaxia antibiótica mesmo que o paciente apresente alguma das condições de risco para EI descritas acima¹⁶.

Assim, nos pacientes com condições sistêmicas descritas acima e em que serão realizados procedimentos que justifiquem o emprego da profilaxia (para mais detalhes sobre os procedimentos, consultar os capítulos específicos de cada área), o protocolo recomendado pela AHA e também pela ADA está descrito na **tabela 01**.

	1ª ESCOLHA	ALERGICOS ÀS PENICILINAS
Via Oral	<p>Amoxicilina Adultos - dose única de 2g (4 cáps), 39-60 min antes do procedimento</p> <p>Crianças - 50mg/kg de peso corporal Dose única, via oral, 1h antes do procedimento</p>	<p>Clindamicina Adultos – 600mg Crianças – 20mg/kg de peso corporal Dose única, via oral, 1 hora antes do procedimento</p> <p>ou</p> <p>Azitromicina ou Claritromicina Adultos – 500mg Crianças – 15mg/kg de peso corporal Dose única, via oral, 30-60 min antes do procedimento</p>
Incapazes de fazer Via Oral	<p>Ampicilina Adultos – 2g via intramuscular ou intravenosa</p> <p>Crianças – 50mg/kg de peso corporal, via IM ou IV Dose única, 30 minutos antes do procedimento</p>	<p>Clindamicina Adultos – 600mg via IM ou IV Crianças – 20mg/kg de peso corporal via IV Dose única, 30 minutos antes do procedimento</p> <p>Cefazolina (sem histórico de alergia imediata às penicilinas) Adultos – 1g via IM ou IV Crianças – 25mg/kg de peso corporal, via IM ou IV Dose única, 30 minutos antes do procedimento</p>

Tabela 01. Descrição do protocolo da profilaxia antibiótica recomendada pela AHA e pela ADA para prevenção de Endocardite Infecciosa (EI).

PACIENTES PORTADORES DE PRÓTESE ARTICULAR

Desde a publicação do guia de 2003, já havia a recomendação de que pacientes portadores de prótese articular (PPPA) imunocompetentes não precisam de profilaxia antibiótica. No guia de 2003, a recomendação para emprego de profilaxia antibiótica deveria ocorrer somente em PPPAs e que também apresentassem imunocomprometimento (devido a lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, uso de medicamentos imunossupressores); diabetes; hemofilia, subnutrição, história prévia de infecção das próteses e nos pacientes cuja implantação da prótese articular tivesse ocorrido há menos de 2 anos.

No entanto, nova literatura científica a respeito desse tema foi produzida e assim, em 2014, foi organizado um novo “panel of experts” da ADA para avaliar a necessidade ou não de profilaxia antibiótica em PPPAs. Como resultado, em 2015, foi publicado o guia mais recente sobre profilaxia antibiótica em pacientes portadores de próteses ortopédicas o qual não recomenda o emprego de profilaxia antibiótica em nenhum caso de próteses ortopédicas (PO)¹⁸. Esta recomendação se fundamenta nos seguintes princípios clínicos obtidos por meio de uma revisão sistemática:

- ♦ Procedimentos odontológicos não estão associados à infecção das POs.
- ♦ Antibioticoterapia prévia não previne a ocorrência de infecção das POs.
- ♦ Ocorrência de efeitos (danos) colaterais ao uso de antibióticos como, por exemplo, risco de anafilaxia, surgimento de resistência antimicrobiana e infecções oportunistas como *Clostridium difficile*.
- ♦ Os benefícios da profilaxia antibiótica podem não ser superiores aos possíveis danos para a maioria dos pacientes portadores de PO.

♦ As circunstâncias e preferências dos indivíduos devem ser consideradas ao se decidir pelo emprego ou não prescrever antibióticos profiláticos antes dos procedimentos odontológicos.

Alguns estudos de caso-controle demonstram que diferentes condições sistêmicas (imunossupressão, diabetes, artrite, lúpus, como aquelas mencionadas no guia de 2003) podem ser consideradas como fator de risco para a ocorrência de infecções nas próteses ortopédicas, uma vez que os valores de *odds-ratio* (OR) são na faixa de 1,5 a 2,5. Isto significa que PPPAs que também possuem alguma das condições sistêmicas mencionadas possuem cerca de 1,5 a 2,5 mais chances de ter infecção das POs. A princípio, estes valores de OR parecem justificar o emprego da PA, no entanto, o guia de 2015 destaca que vários epidemiologistas acreditam que somente valores de OR superiores a 4 devem ser considerados clinicamente relevantes e, portanto, o emprego de PA em pacientes com os comprometimentos sistêmicos mencionados acima não é mais justificado pela literatura científica¹⁸.

Neste sentido, o guia de 2015 também destaca que, independentemente de algum procedimento odontológico, fatores pós-operatórios, como drenagem ou infecção no local após a artroplastia (OR=18), foram fortemente associados à ocorrência de infecções do que algumas das condições sistêmicas mencionadas anteriormente¹⁸. Assim, de acordo com os resultados do artigo mais recente a cerca do tema, o presente livro recomenda que o emprego de PA em PPPAs deva ser realizado somente nos casos de infecção prévia da prótese. Ao se empregar a PA, deve-se seguir as recomendações da AHA (Tabela 01).

PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS E PACIENTES COM TRANSPLANTE RENAL

Para pacientes com doença renal crônica e tratados com diálise não existe um protocolo recomendado pela ADA nem tampouco estudos

TERAPÊUTICA DAS INFECÇÕES ODONTOLÓGICAS

clínicos bem delineados verificando o possível benefício da PA nestes pacientes. No entanto, três artigos recentes avaliaram por meio de questionário se cursos de graduação de Odontologia, cursos de residência odontológica e residência em nefrologia utilizam algum protocolo sobre profilaxia antibiótica neste grupo de pacientes. Como resultado, a maioria (54 à 69 %) das escolas das três situações mencionadas que seguem algum tipo de protocolo de profilaxia antibiótica, seguem as recomendações da AHA (**Tabela 01**) para prevenção da endocardite bacteriana¹⁹⁻²¹. Sendo assim, os autores deste livro também recomendam que tal protocolo seja seguido para procedimentos invasivos (para mais detalhes sobre os procedimentos, consultar os capítulos específicos de cada área) em pacientes com distúrbios renais crônicos.

Para pacientes com transplante de rim, a mesma situação ocorre: ausência de estudos clínicos bem delineados. Assim, a recomendação é que a decisão de empregar a PA deve ser tomada em conjunto com o nefrologista²¹. Para auxiliar nesta decisão, é importante ter em conta que um estudo recente do grupo de pesquisa do Centro de Atendimento a Pacientes Especiais da Universidade de São Paulo (USP) demonstrou não haver diferença no pós-operatório de extrações realizadas em pacientes com transplante renal que receberam ou não a PA²³.

PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS (BAIXA CONTAGEM DE LEUCÓCITOS, PORTADORES DE HIV E TRANSPLANTADOS)

Os pacientes imunocomprometidos, seja por uso de medicação ou por alguma doença, podem ser mais suscetíveis às infecções decorrentes das bacteriemias transitórias que os procedimentos odontológicos proporcionam. Neste sentido, a *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* recomenda o emprego de PA quando a contagem de células de defesa, especialmente os granulócitos, esteja abaixo de $1.000/\text{mm}^3$ e o protocolo da profilaxia nesses casos pode ser o mesmo recomendado pela AHA para prevenção da endocardite bacteriana.

Por outro lado, nos pacientes portadores do vírus do HIV, a PA não é recomendada uma vez que pode contribuir para o aparecimento de infecções fúngicas oportunistas, como aquelas causadas pela *Candida albicans*⁵.

A **tabela 02** resume os principais quadros clínicos que justificam o emprego de profilaxia antibiótica prévia a procedimentos odontológicos específicos como, por exemplo, implantes, cirurgias (exodontias ou cirurgias periodontais), raspagem subgengival, sondagem, drenagem de abscessos, tratamento endodôntico. Para maiores detalhes, favor consultar o capítulo referente a cada área.

PACIENTE COM	EXEMPLOS
Risco de endocardite bacteriana	Pacientes portadores de valvas cardíacas protéticas, endocardite bacteriana prévia, prolapso de valva mitral com regurgitação valvar e/ou espessamento dos folhetos valvares, etc
Grandes implicações no controle metabólico	Diabéticos muito descompensados.
Imunossuprimidos ou em uso de drogas imunossupressoras	Com contagem baixa de granulócitos
Risco de infecções articulares	Infecção prévia da prótese articular; presença de sinais específicos (ausência de controle adequado de biofilme com presença de doença periodontal avançada); o paciente fizer questão de PA
Pacientes renais crônicos*	Diálise por meio de cateteres

*A endocardite bacteriana nesse caso é causada invariavelmente por bactérias da pele; a indicação de profilaxia antibiótica deve ser feita baseada no risco e benefício (infecção da fístula).

Tabela 02. Resumo das indicações de profilaxia antibiótica.

PROFILAXIA ANTIBIÓTICA LOCAL (CONTROLE DE INFECÇÃO DA FERIDA CIRÚRGICA)

Para o controle de infecção da ferida cirúrgica, é indispensável a limpeza local. Para reduzir a formação de biofilme e ajudar na descontaminação do sítio cirúrgico, recomenda-se a utilização de antissépticos, em especial a clorexidina. A clorexidina é considerada o antisséptico padrão-ouro no controle de formação de biofilme bucal e seu mecanismo de ação é a ruptura da membrana plasmática das bactérias. Apesar de seus benefícios, a clorexidina apresenta efeitos colaterais (manchamento dental, perda da sensibilidade gustativa) quando utilizada por longos períodos, o que limita sua utilização por períodos longos²⁴.

No entanto, após procedimentos cirúrgicos odontológicos, o digluconato de clorexidina a 0,12% (sem álcool, preferencialmente)

por meio de bochechos de 12 em 12 h, por 7 dias (ou até remoção da sutura) deve ser prescrito com o intuito de evitar infecção da ferida cirúrgica. É importantes orientar o paciente a não fazer bochecho vigoroso, especialmente nos primeiros dias; de preferência colocar a clorexidina em contato com a ferida (pedir para inclinar a cabeça para o lado da cirurgia) e/ou fazer limpeza delicada com uma gaze umedecida na solução para não desorganizar o coágulo e atrapalhar o processo cicatricial. Fazer o bochecho, no mínimo, 30 minutos após a escovação devido à possibilidade de interação farmacotécnica com o lauril sulfato de sódio presente na pasta de dente.

Além do uso de clorexidina, recomendações específicas para cada área são descritas nos capítulos seguintes. A **tabela 03** cita os principais procedimentos odontológicos e o regime profilático recomendado.

CARACTERÍSTICAS DO PROCEDIMENTO ODONTOLÓGICO	REGIME PROFILÁTICO
<p>Descolamento tecidual mínimo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exodontias de terceiros molares inclusos - Cirurgias periodontais (a maioria) - Inserção de implantes unitários - Cirurgias de segundo estágio (reabertura) - Inserção de implantes unitários imediatamente após a exodontia, sem perda da parede alveolar 	<ul style="list-style-type: none"> - Antibióticos sistêmicos não são necessários Fazer bochecho com 15 ml de solução aquosa de digluconato de clorexidina 0,12%, imediatamente antes da cirurgia e a cada 12 horas no pós-operatório por 7 dias ou até a remoção da sutura - Higiene bucal adequada e demais recomendações pós-operatórios de rotina
<p>Descolamento tecidual moderado a extenso</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inserção de implantes unitários imediatamente após a exodontia, com perda de parede alveolar, na ausência de infecção local - Inserção de múltiplos implantes, em desdentados parciais ou totais 	<ul style="list-style-type: none"> - Pré-operatório: Amoxicilina 1g, 1h antes do procedimento - Pós-operatório: Apenas bochecho de clorexidina. Doses de manutenção da amoxicilina não são necessárias <p>Alérgicos às penicilinas: clindamicina 600 mg, 1h antes do procedimento</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Cirurgias periodontais, complementadas por biomateriais de preenchimento ou regeneradores - Inserção de implantes, complementada por biomateriais de preenchimento ou regeneradores, com envolvimento ou não dos seios maxilares 	<ul style="list-style-type: none"> - Pré-operatório: Amoxicilina 1g, 1h antes do procedimento - Pós-operatório: Bochecho de clorexidina (por 7 dias) e doses de manutenção de 500 mg de amoxicilina a cada 8 horas por 3 dias <p>Alérgicos às penicilinas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pré-operatório: Clindamicina 600 mg, 1h antes do procedimento - Pós-operatório: Doses de manutenção de 300 mg a cada 8h por 3 dias

Tabela 03. Regimes profiláticos recomendados para diversos procedimentos odontológicos (adaptado de Andrade; Groppo; Volpato; 2016²⁵).

TERAPIA ANTIBIÓTICA

O tratamento das infecções bacterianas odontológicas é algo que pode ser extremamente simples (até mesmo sem a necessidade do uso sistêmico de antibióticos). No entanto, as infecções, em casos extremos, podem apresentar um tratamento complexo, necessitando de hospitalização, acompanhamento multiprofissional e, infelizmente, em alguns casos, culminar até mesmo com a morte do paciente. Sendo assim, na presença de um processo infeccioso, o profissional deve:

Determinar a gravidade da infecção: de maneira geral, as infecções odontológicas são passíveis de tratamento eficaz, em especial porque o dentista consegue (na maioria das vezes) intervir diretamente na causa. Porém, dependendo da gravidade, o paciente pode não ter condições sistêmicas para a realização de determinados procedimentos em ambiente ambulatorial e necessitar de hidratação parenteral, alterar a via de administração do medicamento, alterar a posologia e antibióticos, manter as vias aéreas, etc.

Identificar o foco primário: é fundamental para o tratamento de qualquer infecção a identificação do foco primário. Embora pareça óbvio, em alguns casos a identificação (assim como a intervenção) dos focos infecciosos pode ser difícil, sendo necessárias diversas manobras semiotécnicas (testes de percussão, sondagem e sensibilidade dentária) e exames complementares (radiografias, tomografias). O tratamento endodôntico de um dente não resolve o problema infeccioso se a etiologia for periodontal; sendo assim, o diagnóstico correto é fundamental.

Intervenção clínica: na maioria das vezes são os procedimentos de ordem local que geram os melhores resultados para a resolução clínica. A base para o sucesso do tratamento antimicrobiano é fazer com que o medicamento

chegue ao local da infecção, contudo se existe uma causa, ela deve ser prontamente removida (se possível).

Evoluir o paciente: o fato de se prescrever um antibiótico não isenta o profissional de acompanhar a evolução clínica do paciente. Em alguns casos, os antibióticos podem ser descontinuados antes do previsto; em outros, quando não se obtém uma adequada resposta clínica, pode ser necessário associar / trocar de medicamento ou até mesmo ponderar sobre uma eventual internação.

Antibioticoterapia: o uso de antibióticos em Odontologia é realizado majoritariamente de maneira empírica, mas com embasamento teórico do cirurgião-dentista sobre as infecções odontogênicas, ou seja, prescreve-se o antibiótico com base nas características clínicas e epidemiológicas do processo infeccioso, sem a realização de cultura e antibiograma (antibioticoterapia específica). Em alguns casos, no manejo de infecções de difícil tratamento, quando há o envolvimento de bactérias multirresistentes, pode ser necessário a realização destes exames para correta identificação e tratamento do processo infeccioso.

Mesmo a presença de infecção (por si só) não é condição obrigatória para o uso de antibióticos. O uso terapêutico de antibióticos em Odontologia é indicado na presença de características de disseminação do processo infeccioso: febre, mal-estar geral, taquicardia, linfadenite, celulite, falta de apetite, trismo. Na presença dessas características clínicas, além dos procedimentos de ordem local, a antibioticoterapia deve ser realizada, observando sempre a evolução clínica do paciente²⁶.

Em alguns casos onde o comprometimento sistêmico é evidente devido à presença de sinais e sintomas tais como febre, mal-estar geral, taquicardia, linfadenite, celulite, falta de apetite, trismo, pode-se iniciar a terapia antimicrobiana

com uma *dose de ataque* (normalmente o dobro da dose usual), em especial quando a resolução clínica envolver procedimentos cruentos em locais infectados (drenagem de abscesso, exodontias, raspagens e alisamento radicular). O ideal é que seja realizada 30 a 45 minutos antes do início dos procedimentos clínicos, para que no momento do procedimento obtenha-se uma alta concentração do antibiótico no sangue e nos tecidos. Dos antibióticos mais usados em Odontologia que permitem esta estratégia de prescrição destaca-se a amoxicilina (2 cápsulas de 500 mg; 1g) e a clindamicina (2 cápsulas de 300 mg; 600 mg)²⁶.

De maneira geral, quando realmente indicado o uso de antibióticos (como descrito anteriormente neste capítulo) podemos considerar os protocolos medicamentosos descritos na **tabela 04** para tratamento de infecções em Odontologia (além dos procedimentos locais para eliminação do foco infeccioso).

Caso não haja melhora clínica, considerar falha na remoção da causa primária de infecção, possíveis comprometimentos sistêmicos, a não completa adesão do paciente ao tratamento, resistência microbiana, etc. Nesses casos, ponderar a realização de cultura e antibiograma, alterações da via de administração, necessidade da troca de medicamentos e atendimento em ambiente hospitalar (se necessário, considerar a colaboração com cirurgião bucomaxilofacial).

A duração do tratamento depende diretamente de como se dá a evolução clínica do paciente. De maneira geral, em odontologia, quando adequadamente se remove a causa, os antibióticos podem ser retirados diante da ausência dos sinais e sintomas da disseminação do processo infeccioso (podendo se estender por mais alguns dias, caso necessário), o que *geralmente faz com que o uso de antibióticos de maneira terapêutica seja realizado por 3 a 5 dias*.

ANTIBIOTICOTERAPIA EM ODONTOLOGIA		
Alérgicos às penicilinas		
1ª escolha	Amoxicilina 500mg Ex.: Amoxicilina® 500mg – 1 cápsula a cada 8 horas Crianças Amoxicilina 20mg/kg/dose, com intervalos de 8 horas	Claritromicina 500 mg a cada 12 horas; ou Azitromicina 500 mg a cada 24 horas Crianças Claritromicina - 7,5 mg/kg Azitromicina - 15 a 30 mg/kg
Para os casos em que após 3 a 5 dias, não houve remissão dos sinais e sintomas de envolvimento sistêmico, reavaliar clinicamente o paciente e trocar a terapia antibiótica para:	Amoxicilina 500mg + Metronidazol 250 mg ou 400 mg Ex.: Amoxicilina® 500mg – 1 cápsula a cada 8 horas + Metronidazol® 400mg – 1 comprimido a cada 8 horas;ou *Amoxicilina 875 mg + Clavulanato de potássio 125 mg - 1 comprimido a cada 12h Crianças Amoxicilina 20mg/kg + Metronidazol 10 mg/kg a cada 8 horas	Clindamicina 300mg – 1 cápsula a cada 6/8 horas Crianças Clindamicina - 7,5 mg/kg a cada 6/8 horas

Tabela 04. Protocolos para uso de antibióticos para tratamento de infecções em Odontologia.

RESISTÊNCIA BACTERIANA À ANTIBIOTICOTERAPIA

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define resistência bacteriana como a “capacidade de um microrganismo impedir a atuação de um antibiótico”. Como resultado, os tratamentos padrão se tornam ineficazes, as infecções persistem e podem se tornar mais graves e com consequências até letais.

A resistência aos antibióticos em geral, é um fenômeno evolutivo natural. Quando uma comunidade de microrganismos é exposta a um antibiótico, os microrganismos suscetíveis são eliminados, deixando para trás aqueles que apresentam algum mecanismo de resistência à droga²⁷. É importante ter em conta que esses microrganismos resistentes já estavam presentes na comunidade microbiana, porém, em pequena quantidade pois não proliferavam devido a uma competição por nutrientes e fixação com os demais microrganismos da comunidade. No entanto, o uso inadequado de antibióticos contribui para a seleção e ao desenvolvimento dos microrganismos resistentes a ele, uma vez que elimina a “concorrência” dos microrganismos resistentes. Assim, a máxima que o antibiótico precisa ser utilizado por 10 dias para que elimine totalmente os microrganismos resistentes não é verdadeira. Um microrganismo resistente continuará a ser resistente independente do tempo de uso do antibiótico.

Atualmente, o uso indiscriminado de antibióticos, bem como seu descarte indevido, tem levado a sérios e cada vez mais comuns relatos de casos de resistência bacteriana aos antibióticos. Portanto, a humanidade chegou ao século 21 com um sério problema a ser resolvido: a resistência bacteriana aos antimicrobianos. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, caso nada seja feito para contornar esse problema, até 2050, as mortes por infecção por microrganismos resistentes aos antimicrobianos

será responsável por maior número de mortes do que câncer, que é atualmente o primeiro colocado nas taxas de mortalidade no mundo todo. A OMS alerta para uma possível volta à era pré-antibiótica e todo o retrocesso na Medicina que isso causaria. Esse temor não é só da OMS uma vez que a American Dental Association também emite constantes alertas sobre o uso indiscriminado e sem a correta indicação de antibióticos em Odontologia.

Para tentar minimizar o surgimento de bactérias resistentes aos antibióticos a principal conduta do cirurgião-dentista deve ser sempre de realizar a descontaminação do local. O cirurgião-dentista não deve “ter medo de colocar a mão” nas infecções e, como mencionado anteriormente, deixar que as “balas mágicas” conhecidas como antibióticos eliminem a contaminação. Nas infecções odontológicas, o procedimento clínico de descontaminação é sempre soberano ao uso de antibióticos, os quais devem ser considerados como uma conduta coadjuvante.

REFERÊNCIAS

1. Tortora GJ, Funke BR., Case CL. Microbiologia. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
2. Zapun A, Contreras-Martel C, Vernet T. Penicillin-binding proteins and beta-lactam resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2008 Mar;32(2):361-85.
3. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2018 Dec;16(12):745-759.
4. Pérez-Chaparro PJ, Gonçalves C, Figueiredo LC, Faveri M, Lobão E, Tamashiro N, Duarte P, Feres M. Newly identified pathogens associated with periodontitis: a systematic review. *J Dent Res.* 2014 Sep;93(9):846-58.
5. Andrade ED. *Terapêutica Medicamentosa em Odontologia.* 3 Edição. São Paulo: Artes Médicas, 2014
6. Kuriyama T, Williams DW, Yanagisawa M, Iwaha-ra K, Shimizu C, Nakagawa K, et al. Antimicrobial susceptibility of 800 anaerobic isolates from patients with dentoalveolar infection to 13 oral antibiotics. *Oral Microbiol Immunol.* 2007;22(4):285-8.

7. Lu ZK1, Yuan J, Li M, Sutton SS, Rao GA, Jacob S, Bennett CL. Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Feb;14(2):295-303.
8. Tipper DJ, Strominger JL. Mechanism of action of penicillins: a proposal based on their structural similarity to acyl-D-alanyl-D-alanine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1965 Oct;54(4):1133-41.
9. Soares GM1, Figueiredo LC, Favari M, Cortelli SC, Duarte PM, Feres M. Mechanisms of action of systemic antibiotics used in periodontal treatment and mechanisms of bacterial resistance to these drugs. *J Appl Oral Sci*. 2012 May-Jun;20(3):295-309.
10. Fishovitz J, Taghizadeh N, Fisher JF, Chang M, Mombashery S. The Tipper-Strominger Hypothesis and Triggering of Allosteric in Penicillin-Binding Protein 2a of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Am Chem Soc*. 2015 May 27;137(20):6500-5.
11. Cephalosporins. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. [Updated 2017 Jan 9].
12. Macrolide Antibiotics. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-2017 Aug 10.
13. Choi Y1,2, Lim HS3, Chung D1, Choi JG1, Yoon D1,2 Risk Evaluation of Azithromycin-Induced QT Prolongation in Real-World Practice. *Biomed Res Int*. 2018 Oct 14;2018:1574806. doi: 10.1155/2018/1574806. eCollection 2018.
14. Clindamycin. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. [Internet]; 2012-.2017 Oct 12.
15. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Sferra TJ, Hernandez AV, Donskey CJ. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Sep;68(9):1951-61. doi: 10.1093/jac/dkt129.
16. Andrade ED, Groppo FC, Volpato MC. Profilaxia antibiótica contra endocardite bacteriana. *Prótese News* 2016. Disponível em: <http://www.inpn.com.br/ProteseNews/Materia/Index/132514>.
17. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA et al. AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017.
18. Sollecito TP, Abt E, Lockhart PB et al. The use of prophylactic antibiotics prior to dental procedures in patients with prosthetic joints: Evidence-based clinical practice guideline for dental practitioners--a report of the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc*. 2015;146(1):11-16.e8. doi:10.1016/j.adaj.2014.11.012.
19. Perry MM, Howell S, Patel N. Protocols for treating patients with end-stage renal disease: a survey of nephrology fellowships. *Spec Care Dentist*. 2017;37(2):57-61. doi:10.1111/scd.12211.
20. Sturgill J, Howell S, Perry MM, Kothari H. Protocols for treating patients with end-stage renal disease: a survey of undergraduate dental programs. *Spec Care Dentist*. 2016;36(6):321-324. doi:10.1111/scd.12197.
21. Howell S, Perry MM, Patel N. Protocols for treating patients with end-stage renal disease: a survey of AEGD/GPR dental residencies. *Spec Care Dentist*. 2016;36(6):325-327. doi:10.1111/scd.12194.
22. Andrade ED; Groppo FC; Volpato MC; Ranali J. Implantodontia em pacientes transplantados. *Prótese News*. Disponível em: <http://www.inpn.com.br/ProteseNews/Materia/Index/143839>.
23. Caliento R, Sarmento DJS, Kobayashi-Velasco S, de Sá SNC, Shibutani PP, Gallotini M. Clinical outcome of dental procedures among renal transplant recipients. *Spec Care Dentist*. 2018;38(3):146-149. doi:10.1111/scd.12286.
24. James P, Worthington HV, Parnell C, Harding M, Lamont T, Cheung A et al. Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;3:CD008676.
25. Andrade ED; Groppo FC; Volpato MC. Profilaxia antibiótica cirúrgica. *Prótese News* 2016. Disponível em: <http://www.inpn.com.br/ProteseNews/Materia/Index/132472>.
26. Andrade ED, Groppo FC, Volpato MC. Tratamento das infecções bacterianas na odontologia. *Implant News Perio International Journal* 2016. Disponível em: <http://www.inpn.com.br/InPerio/Materia/Index/132585>.
27. Bonomo RA. β -Lactamases: A Focus on Current Challenges. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017 Jan 3;7(1).