

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIDADE DE ENSINO SUPERIOR DOM BOSCO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

MOISÉS SANTOS ROSA

PRESCRIÇÃO DE ANTIBIÓTICOS EM ODONTOPEDIATRIA: revisão de
literatura

São Luís

2021

MOISÉS SANTOS ROSA

**PRESCRIÇÃO DE ANTIBIÓTICOS EM ODONTOPEDIATRIA: revisão de
literatura**

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Odontologia do Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Luana Martins Cantanhede

São Luís

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Centro Universitário – UNDB / Biblioteca

Rosa, Moisés Santos

Prescrição de antibióticos em odontopediatria: revisão de literatura.
/ Moisés Santos Rosa. __ São Luís, 2021.
59 f.

Orientador: Profa. Dra. Luana Martins Cantanhede.

Monografia (Graduação em Odontologia) - Curso de Odontologia
–Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco –
UNDB, 2021.

1. Antibióticos. 2. Odontopediatria. 3. Farmacologia. 4. Resistência
bacteriana a medicamentos. I. Título.

CDU 616.314:615.33-053.2/.5

MOISÉS SANTOS ROSA

PRESCRIÇÃO DE ANTIBIÓTICOS EM ODONTOPEDIATRIA: revisão de
literatura

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Odontologia do Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Luana Martins Cantanhede

Aprovada em: 02/12/ 2021

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Luana Martins Cantanhede (orientadora)

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco – UNDB

Cadidja Dayane Sousa do Carmo

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco – UNDB

Isabella Azevedo Gomes

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco – UNDB

Dedico este trabalho à minha Avó materna que sonhava em me ver formado, que contava nos dedos os anos e os meses que faltavam para minha formação. Espero que ela esteja orgulhosa olhando lá de cima. Sou grato por tudo minha velha, você nunca será esquecida.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, por ter me guiado pelo caminho certo e permitido que eu chegasse até aqui. Agradeço também meu pai Moisés Rosa, minha mãe Deusila Rosa e minha avó Raimunda Nonata, que acreditaram no meu potencial e mais do que isso, me deram todo apoio do mundo para que eu pudesse realizar meu sonho de ser cirurgião-dentista. Sou grato as minhas irmãs, Akisa e Lídia, por terem aguentado minha chatice, e também por terem entendido quando a maior parte da nossa renda familiar era destinada aos meus estudos. Agradeço minhas irmãs Ingrid e Iasmin, por terem ficado na torcida mesmo do outro lado Brasil. Agradeço minha irmã Fernanda, meu anjo da guarda.

Meus sinceros agradecimentos a minha eterna namorada Leidiane C. Aroucha Rosa, pelo companheirismo, por achar que sou melhor que todo mundo na odontologia, e por ter me dado o melhor presente do mundo, nosso filho Moisés Júnior. Agradeço meu sobrinho Enzo Heitor, por ter vindo em um momento difícil e ter mudado tudo para melhor.

Sou muito grato à professora Luana Cantanhede, por ser solícita e por me orientar na produção acadêmica mais importante da minha vida, me faltam palavras para descrever o quanto sou grato, você sim ama ser professora.

Agradeço também meus amigos do Centro Universitário, Kelton, Flávio e Suzani, vocês foram essenciais em todo processo, obrigado pelas ideias trocadas, pelos conhecimentos e materiais compartilhados, pelas disputas de quem era o melhor, vocês foram oponentes de respeito. Se depender de mim, estaremos sempre conectados.

Não posso deixar de agradecer todos da Família Rosa, que sentem orgulho de mim e que entendem que essa conquista não é só minha, mas sim de todos nós.

Sou grato também à Igreja Congregacional do Pindaí, ao Roberto Salles e ao Talismã Santos, pela boa vontade e apoio, fizeram mais do que muitos que falaram: conta comigo quando precisar.

“Capricha meu neto”.

Raimunda Nonata

RESUMO

Os antibióticos são compostos naturais ou sintéticos, bacteriostáticos ou bactericidas, amplamente utilizados em odontopediatria, para prevenção e tratamento de infecções bacterianas. Apesar dos benefícios, o uso indiscriminado desses medicamentos pode resultar em sérios problemas à saúde das crianças. Portanto, esse trabalho tem como objetivo demonstrar os métodos, as diretrizes e os principais antibióticos prescritos para tratamento das infecções odontogênicas em odontopediatria, e os que devem ser evitados, visando o uso racional desses medicamentos. Esse trabalho trata-se de uma revisão de literatura narrativa, elaborada a partir de trabalhos nacionais e internacionais, indexados nas seguintes bases de dados: SciELO, PubMed, MEDLINE, Google Acadêmico e Biblioteca Virtual de Saúde. Segundo a literatura, as prescrições de antibióticos em odontopediatria, necessitam de fórmulas e regras, baseadas no peso, na superfície corporal, na idade das crianças, frente à posologia para o paciente adulto. Com o levantamento bibliográfico, analisou-se que não há um consenso quanto à determinação da posologia dos antibióticos para crianças, e que os antibióticos mais indicados para administração em odontopediatria, pertencem a classe das penicilinas, dos macrolídeos e das lincosaminas. Já as tetraciclina, anfenicóis, aminoglicosídeos, quinolonas e fluoroquinolonas devem ser evitados. Todavia, concluiu-se que, as doses recomendadas para crianças em função das doses para adultos, baseadas no peso, na superfície corporal ou idade das mesmas, são recursos insuficientes para determinar a posologia dos antibióticos, sendo assim necessário determinar o risco ou severidade da infecção, e ter uma ampla compreensão do desenvolvimento biológico humano, das características farmacológicas desses medicamentos e dos aspectos farmacocinéticos das crianças.

Palavras-chave: Antibióticos. Odontopediatria. Farmacologia. Resistência Bacteriana a Medicamentos.

ABSTRACT

Antibiotics are natural or synthetic compounds, bacteriostatic or bactericidal, widely used in pediatric dentistry for the prevention and treatment of bacterial infections. Despite the benefits, the indiscriminate use of these medications can result in serious health problems for children. Therefore, this work aims to demonstrate the methods, guidelines and main antibiotics prescribed for the treatment of odontogenic infections in pediatric dentistry, and those that should be avoided, aiming at the rational use of these medications. This work is a narrative literature review, elaborated from national and international works, indexed in the following databases: SciELO, PubMed, MEDILINE, Academic Google and Virtual Health Library. According to the literature, antibiotic prescriptions in pediatric dentistry, they need formulas and rules, based on weight, body surface, the age of the children, compared to the dosage for the adult patient. With the literature review, it was analyzed that there is no consensus regarding the determination of the dosage of antibiotics for children, and that the most indicated antibiotics for administration in pediatric dentistry belong to the class of penicillins, macrolides and lincosamines. On the other hand, tetracyclines, amphenicols, aminoglycosides, quinolones and fluroquinolones should be avoided. However, it is concluded that the doses recommended for children as a function of the doses for adults, based on their weight, body surface or age, are insufficient resources to determine the dosage of antibiotics, thus it is necessary to determine the risk or severity of the infection, and have a broad understanding of human biological development, the pharmacological characteristics of these drugs and the pharmacokinetic aspects of children.

Keywords: Anti-Bacterial Agents. Pediatric Dentistry. Pharmacology. Drug Resistance, Bacterial.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	METODOLOGIA	12
3	REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1	Classificação dos antibióticos	13
3.2	Farmacologia dos antibióticos	15
3.2.1	Princípios de farmacocinética aplicados ao paciente infantil.....	16
3.2.1.1	<i>Absorção</i>	16
3.2.1.2	<i>Distribuição</i>	17
3.2.1.3	<i>Metabolização</i>	18
3.2.1.4	<i>Eliminação</i>	19
3.2.2	Farmacodinâmica	20
3.3	Aspectos gerais sobre prescrição de antibióticos em odontologia	21
3.4	Infecções odontogênicas e prescrição de antibióticos em odontopediatria	24
3.5	Fórmulas e regras para calcular doses de antibióticos em odontopediatria	25
3.5.1	Posologia dos principais antibióticos recomendados para tratamento de infecções odontogênicas em odontopediatria.....	27
3.5.2	Antibióticos que devem ser evitados para tratamento de infecções odontogênicas em odontopediatria.....	31
4	CONCLUSÃO	33
	REFERÊNCIAS	34
	APÊNDICE	38

1 INTRODUÇÃO

As prescrições medicamentosas em odontopediatria são baseadas em conhecimentos prévios que se tem sobre a terapêutica farmacológica para pacientes adultos, o que pode comprometer os resultados dos tratamentos em crianças (RODRIGUEZ; ROBERTS; MURPHY, 2001).

Além disso na odontologia, há diversas formulações farmacêuticas, especialmente para pacientes pediátricos, todavia, os medicamentos disponíveis para prescrição pelos cirurgiões-dentistas são bem limitados, uma vez que, na prática clínica lança-se mão principalmente dos anti-inflamatórios, analgésicos, anestésicos locais e dos antibióticos. Por essa razão esses profissionais necessariamente precisam conhecer as características farmacológicas desses fármacos, para evitar que os mesmos sejam utilizados de forma indiscriminada, especialmente em odontopediatria (PEREIRA *et al.*, 2013).

As crianças por estarem em fase de desenvolvimento conseqüentemente estão mais vulneráveis aos efeitos indesejáveis ou adversos de cada medicamento, já que essas reações em crianças não são raras e geralmente estão associadas a interações com outros fármacos (SANTOS; COELHO, 2004; SILVA, 2002).

Entre os medicamentos mais prescritos em odontopediatria estão os antibióticos, que são compostos naturais ou sintéticos utilizados para prevenção e tratamento de infecções bacterianas, esses fármacos tendem a serem prescritos de maneira incorreta e até mesmo desnecessária, isso ocorre devido ao conhecimento insuficiente das suas indicações clínicas por cirurgiões-dentistas (FERNANDES *et al.*, 2021; GOEL *et al.*, 2020).

Na odontologia, o uso indevido dos antibióticos está associado principalmente a indicação e tempo de uso desses medicamentos. Normalmente, as prescrições de antibióticos são realizadas por períodos prolongados, sendo que os princípios atuais de utilização de antibióticos preconizam doses maiores pelo mínimo de tempo possível. Em casos onde as chances de infecções são remotas e improváveis, as indicações para prescrição de antibióticos são desnecessárias (PEEDIKAYIL *et al.*, 2011).

Segundo Hart e Kariuki (1998) e Bricks (2003), o surgimento de bactérias resistentes aos antibióticos, configura-se como uma das maiores ameaças à saúde pública, sendo necessário conscientizar os profissionais da saúde, bem como os cirurgiões-dentistas que frequentemente prescrevem antibióticos para prevenção e tratamento de infecções odontogênicas em crianças.

De acordo com Soares (2015), as crianças necessitam de atenção especial dos

cirurgiões-dentistas frente às prescrições e administrações medicamentosas, seja para fins profiláticos ou curativos por serem mais vulneráveis levando em consideração os fatores inerentes a esse ciclo vital.

Devido a importância que os antibióticos têm frente a prevenção e tratamento de infecções bacterianas e também por haver dúvidas por grande parte dos cirurgiões-dentistas em relação às prescrições de antibióticos em odontopediatria, essa revisão de literatura visa apontar os principais antibióticos prescritos e contraindicados para esse público-alvo, assim como os métodos e suas diretrizes para prescrição.

2 METODOLOGIA

Para a realização desse trabalho foi elaborada uma revisão de literatura acerca dos antibióticos prescritos em odontopediatria e suas diretrizes clínicas de prescrição. O presente trabalho teve como unidade de análise trabalhos publicados na literatura científica nacional e internacional. As informações apresentadas nessa revisão de literatura, foram oriundas de artigos científicos indexados nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed), MEDLINE e Google Acadêmico, a partir da associação dos descritores “Antibacterianos” (*Anti-Bacterial Agents*), “Odontopediatria” (*Pediatric Dentistry*), “Farmacologia” (*Pharmacology*) e “Resistência Bacteriana a Medicamentos” (*Drug Resistance, Bacterial*). Os descritores foram obtidos por intermédio do banco de dados dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS).

Foi elaborado um banco de dados por meio das informações obtidas dos estudos primários em uma planilha no programa Microsoft Excel. Os trabalhos foram inseridos de acordo com o ano de publicação, contendo os seguintes tópicos: ano, título, resumo, citado. Essa planilha serviu para fazer a comparação dos trabalhos.

Os critérios de Inclusão foram: artigos e literatura cinza com textos completos para acesso online publicados no período de 2000 a 2021, com exceção dos trabalhos clássicos sobre o tema. Como critérios de exclusão, foram usados: artigos e livros onde o idioma não fosse o português, inglês ou espanhol, artigos em duplicidade em bases de dados diferentes e os que não obedeciam a temática proposta.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Classificação dos antibióticos

Os antibióticos são compostos naturais ou sintéticos especializados em promover inibição do crescimento ou destruição de colônias bacterianas, os que inibem o crescimento bacteriano são denominados de bacteriostático e os que são capazes de destruir essas colônias são classificados como bactericidas (WALSH *et al.*, 2003).

De acordo com Andrade *et al.* (2013), o espectro de ação é um dos critérios mais relevantes na classificação dos antibióticos. Segundo Brigantini, Marques e Gimenes (2016), o espectro de ação dos antibióticos possui três classificações: estreito, amplo e ampliado. Antibióticos com espectro de ação estreito são mais eficazes contra bactérias gram-negativas ou gram-positivas, entretanto não são eficazes contra ambos. Já os antibióticos de amplo espectro, são capazes de inibir bactérias gram-positivas e gram-negativas e também outros microorganismos. Os de espectro ampliado, afetam uma variedade maior de bactérias gram-positivas e gram-negativas se comparado aos de amplo espectro.

Os antibióticos também podem ser classificados com base no seu principal mecanismo de ação. De acordo com Ferreira (2007), o mecanismo de ação ideal é aquele que apresenta máxima toxicidade seletiva, afetando dessa forma exclusivamente o agente invasor, minimizando assim danos ao hospedeiro. Desse modo, há cinco principais formas de atuação desses fármacos: inibição da síntese da parede celular; inibição da síntese proteica; inibição da síntese de ácidos nucleicos; desestabilização da membrana citoplasmática bacteriana; inibição da síntese de folato (NOGUEIRA *et al.*, 2017; FACO, 2006).

Antibióticos que inibem a síntese da parede celular bacteriana integram principalmente a classe dos β -lactâmicos. A parede celular bacteriana é constituída por peptidoglicanos, sendo que estes são formados por glicanos que se ligam por meio de ligações cruzadas de cadeias peptídicas, essa parede desempenha atividade fundamental para proteção da membrana plasmática do meio externo. Quando esses fármacos impedem a formação completa dos peptidoglicanos ocorre a lise da célula bacteriana. Os principais fármacos que atuam inibindo a síntese da parede celular bacteriana são: penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e também os carbapenêmicos que em seu núcleo o anel β -lactâmico, conferindo assim ação bactericida (AZEVEDO, 2014; ROSA, 2011).

A inibição da síntese de ácidos nucleicos, ocorre devido a inibição das enzimas DNA-girase e topoisomerase IV, a primeira é responsável pela introdução de superespirais

negativos no DNA e a segunda por separar as moléculas-filhas de DNA, possibilitando assim sua segregação em células-filha no processo de replicação. Para que isso ocorra primeiramente os filamentos individuais de DNA de dupla-hélice precisam ser separados, o responsável por essa separação é o DNA-helicase, a partir disso há uma formação de superespirais positivas no DNA a frente da forquilha de replicação que precisa ser interrompida pelo DNA-girase, através da introdução de superespirais negativas no DNA bacteriano para que haja continuidade no processo de replicação, ou seja, se os antibióticos inibirem essas duas enzimas, a síntese dos ácidos nucleicos será interferida. As quinolonas e fluoroquinonas representam a classe dos fármacos que inibem a síntese de ácidos nucleicos, por possuírem a capacidade de inibir as duas enzimas supracitadas (FACO, 2006; MACHADO *et al.*, 2020).

Os ribossomos são organelas celulares responsáveis pela síntese de proteína, logo os antibióticos que inibem a síntese proteica atuam sobre essas estruturas. Devido os ribossomos mitocondriais, que são diferentes dos que são encontrados no citoplasma da célula, serem estruturalmente semelhantes aos das células bacterianas; a utilização desses fármacos em altas concentrações pode prejudicar a síntese proteica mitocondrial do hospedeiro. Os macrolídeos, as oxazolinídonas, as lincosamidas, os aminoglicosídeos e as tetraciclina são os principais representantes da classe dos medicamentos que inibem a síntese proteica bacteriana (BRUTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2018; FACO, 2006; ROSA, 2011).

As polimixinas são antibióticos polipeptídeos considerados como os principais fármacos desestabilizadores da membrana citoplasmática bacteriana, dos quais possuem mecanismo de ação diferente dos antibióticos utilizados comumente na prática clínica. Há duas polimixinas disponíveis no mercado que são utilizadas na prática clínica, a polimixina B e a polimixina E ou colistina. Desse modo, a probabilidade de ocorrência de resistência cruzadas são remotas. Esses fármacos interagem com a molécula de polissacarídeo da membrana externa das bactérias gram-negativas, nessa interação cálcio e magnésio são removidos, dessa forma há um aumento na permeabilidade e liberação de componentes celulares, o que resulta na morte da célula bacteriana e desestabilização da membrana (ROSA, 2011).

O folato é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B, que é obtida unicamente por meio da alimentação, por sua vez possui papel fundamental para a formação e sobrevivência de células responsáveis pelo crescimento e desenvolvimento humano. O crescimento e proliferação de inúmeras espécies bacterianas depende da metabolização do

seu próprio folato, pois elas não conseguem obter esse composto do meio externo, já que são impermeáveis ao mesmo, além disso os antibióticos inibidores da síntese do folato, afetam também a síntese de nucleotídeos, impedindo assim a replicação de DNA. As sulfonamidas integram a classe dos principais fármacos inibidores da síntese de folato, bem como a sulfacetamida, sulfisoxazol, sulfanilamida, sulfadiazina e sulfametoxazol (MACHADO *et al.*, 2020).

A compreensão dos mecanismos de ação dos antibióticos e o entendimento de como as bactérias resistem ao ataque desses medicamentos, é importante para o desenvolvimento de recursos que possam potencializar a eficácia dos mesmos e também conter o crescimento de resistência bacteriana (LAXMINARAYAN *et al.*, 2013; NOGUEIRA *et al.*, 2017; YAGIELA; NEIDLE, DOWN, 2000).

3.2 Farmacologia dos antibióticos

O uso racional dos antibióticos assim como de outras classes de fármacos, precisam necessariamente levar em consideração uma dose que seja suficiente para promover efeito farmacológico, com baixa toxicidade e maior índice terapêutico, o que confere maior segurança para o medicamento. Dessa forma, não tem como descartar os parâmetros farmacocinéticos dessa classe de medicamento, nem as características fisiológicas dos pacientes, principalmente quando trata-se de crianças (BARTELINK *et al.*, 2006).

A eficácia dos antibióticos está diretamente ligada às suas características farmacológicas, onde o princípio ativo deve atingir uma estrutura, um alvo no organismo para assim poder exercer seus efeitos, todavia, isso depende de vários fatores inerentes aos seres humanos, por estarem inseridos no processo de resistência dos agentes patológicos (MACHADO *et al.*, 2020).

Os princípios ativos dos antibióticos, bem como de quaisquer outros medicamentos, necessitam suplantarem fases mínimas, objetivando a efetividade clínica, logo necessitam ultrapassar barreiras fisiológicas, como a membrana biológica e a barreira hematoencefálica no sistema nervoso central. A barreira hematoencefálica em neonatos é incompleta e mais permeável, o que permite a entrada de fármacos no sistema nervoso central, principalmente os que são lipossolúveis. Portanto deve-se ter cautela nas prescrições para recém-nascidos frente a suscetibilidade dessa faixa etária (ANDRADE, 2014; MACHADO *et al.*, 2020).

Os antibióticos, assim como os demais fármacos, estão à mercê de ativação ou inativação de substâncias e para serem absorvidos pelo organismo, e posteriormente

distribuídos pelo mesmo, precisam ser transportados via sistema linfático ou sanguíneo, até que cheguem à estrutura almejada. Todavia, não significa dizer que pelo simples fato desses medicamentos atingirem seu alvo, terão necessariamente efeito desejado sobre o mesmo, pois podem chegar com baixas concentrações por interferência das barreiras biológica (ANDRADE, 2014).

3.2.1 Princípios de farmacocinética aplicados ao paciente infantil

A farmacocinética estuda o percurso que os medicamentos realizam no organismo após sua administração, passando pelos processos de absorção, distribuição, metabolização e eliminação (WANNMACHER; FERREIRA, 1995).

3.2.1.1 Absorção

A absorção em farmacologia, consiste em uma etapa da farmacocinética, onde o fármaco é encaminhado da sua via de administração até que chegue à corrente circulatória, exceto quando o medicamento é administrado por via intravenosa, pois é diretamente injetado na corrente sanguínea (BRUTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2018).

As moléculas dos medicamentos podem transitar pelo corpo através do fluxo de massa, onde independe da natureza química molecular, podem ter forma livre ou ligações com proteínas plasmáticas. Quanto menos ligações com proteínas plasmáticas o antibiótico apresentar, mais rápido ele será absorvido, biotransformado e excretado. A absorção pode ocorrer também por difusão, dependendo assim de fatores como lipossolubilidade e transportadores (ANDRADE, 2014; MACHADO *et al.*, 2020).

Os efeitos de um fármaco no organismo, bem como dos antibióticos, na maioria dos casos é equivalente ao nível de absorção, determinando assim a escolha da via de administração e também a dosagem. Caso o cirurgião-dentista queira prescrever uma penicilina por via oral, a melhor alternativa seria a penicilina V, ampicilina ou amoxilina, pois esses fármacos possuem uma boa absorção por via oral, diferentemente das benzilpenicilinas ou penicilina G, que se administradas por via oral acabam sendo inativadas pelo suco gástrico mesmo em altas concentrações (MACHADO *et al.*, 2020; YAGIELA; NEIDLE; DOWD, 2000).

O processo de absorção de um medicamento administrado por via oral em crianças, pode sofrer ação por influência de diversos fatores, como: movimentos peristálticos lentos e irregulares, o que pode aumentar o tempo de absorção dos fármacos, bem como dos

antibióticos, podendo conferir toxicidade para doses usuais, todavia, o aumento significativo do peristaltismo não pode ser considerado como algo satisfatório, pois isso pode reduzir o nível de absorção dos medicamentos (LIBERATO *et al.*, 2008).

Em crianças e principalmente em recém-nascidos, o fluxo sanguíneo nos músculos esqueléticos é reduzido, dessa forma o processo de absorção dos antibióticos e de outros medicamentos que são administrados por via intramuscular pode ser afetado, devido as contrações musculares ineficientes (KEARNS *et al.*, 2003).

A motilidade intestinal e esvaziamento gástrico das crianças, nos primeiros dias de vida também sofrem alteração; o esvaziamento gástrico aumenta aproximadamente 6 a 8 horas, dessa forma os medicamentos absorvidos primeiramente no estômago, a probabilidade é que também sejam absorvidos mais rapidamente, já os que são absorvidos no intestino delgado podem apresentar ação farmacológica retardada. Todavia, depois de alguns dias de vida a própria alimentação faz a estimulação da motilidade gastrointestinal colaborando para sua maturação durante a primeira infância, isso torna-se algo relevante, pois a imaturidade da mucosa intestinal permite uma maior permeabilidade, logo a absorção dos fármacos no intestino é afetada. Há interferência também na função pancreática e biliar, que conseqüentemente causa uma deficiência das enzimas pancreáticas e de sais biliares, afetando assim a ação dos fármacos que precisam de solubilização ou hidrólise intraluminal para serem absorvidos (KATZUNG *et al.*, 2012).

3.2.1.2 Distribuição

Depois dos fármacos serem absorvidos, bem como os antibióticos, os mesmos distribuem-se pelos tecidos do organismo até chegarem à estrutura alvo para exercer seus efeitos farmacológicos, uma porção do antibiótico liga-se com às proteínas plasmáticas, na maioria dos casos com albumina e com as globulinas, por serem mais abundante. A porção dos antibióticos que se ligam às proteínas plasmáticas perdem sua ação farmacológica, logo somente a fração livre do medicamento fica encarregado pelo efeito sobre o agente etiológico. Dessa forma, os antibióticos com elevadas ligações com proteínas são menos eficazes em relação aos que apresentam menores taxas de ligações, pois a quantidade de ligações está relacionada com a concentração dos medicamentos em sua forma livre e também com a afinidade que cada um tem com as regiões de ligação, além da quantidade de proteínas disponíveis no plasma (ANDRADE, 2014).

A competição entre os medicamentos pelos mesmos sítios de ligação, podem

repercutir em implicações clínicas na sua administração. Desse modo, o medicamento que apresentar maior afinidade de ligação tem preferência pelo medicamento que apresentar uma afinidade menor, que é transportado, o que resulta na elevação da sua porção livre no plasma sanguíneo e também dos efeitos farmacológicos, o mesmo acontece com os antibióticos (KEARNS *et al.*, 2003; YAGIELA; NEIDLE; DOWD, 2000).

A distribuição dos antibióticos, assim como de outros fármacos que apresentam altas taxas de ligações com proteínas plasmáticas, pode ser influenciada em função de mudanças em sua concentração. Em neonatos por exemplo, a concentração de proteínas totais em relação à massa corporal é de aproximadamente 11%, em 17 semanas de vida a porcentagem sobe para 11,5%, quando a criança completa 1 ano de idade essa concentração fica por volta de 15, 8%. Baixas concentrações de proteínas plasmáticas, principalmente da albumina, resulta na elevação das frações livres dos fármacos (KEARNS *et al.*, 2003; MACHADO *et al.*, 2020).

A presença de albumina fetal no período neonatal, juntamente com o aumento de ácidos graxos livres endógenos e bilirrubina, possuem a capacidade de transferir um antibiótico ou um outro medicamento do sítio de ligação na albumina, fazendo com que as frações livres desses fármacos elevem, resultando assim no aumento do efeito farmacológico e aceleração da excreção dos mesmos (KEARNS *et al.*, 2003).

Um dos fatores mais relevantes na distribuição de um antibiótico ou de qualquer outro fármaco, está relacionado com a composição corpórea. A composição corporal dos neonatos contém cerca de 78% de água em relação ao corpo, que é dividida para o meio intracelular e extracelular. Já na criança a composição é de aproximadamente 60% e no adulto 58%. Grande parte desses medicamentos são distribuídos por meio do espaço extracelular, onde o volume da água apresentado por esse setor pode determinar a concentração dos mesmos no seu sítio ativo, principalmente dos lipossolúveis; entre os três que foram citados, os neonatos são os que mais apresentam água no meio extracelular, com cerca de 45%, seguido das crianças e adultos que apresentam para o mesmo compartimento aproximadamente 27% e 17% respectivamente (KATZUNG *et al.*, 2012).

3.2.1.3 Metabolização

Depois que os antibióticos passam pelo processo de absorção e distribuição, o próximo passo é a metabolização ou biotransformação dos mesmos. A metabolização em sua maioria ocorre no fígado, porém alguns medicamentos pode ocorrer também na placenta, na

pele, no plasma, na mucosa intestinal e nos pulmões, só que proporções inferiores, esse processo compreende um gama de reações enzimáticas, que fazem com o que o fármaco passe a ser um outro tipo de composto, diferenciando-se do que foi inicialmente administrado, para que dessa forma o seja excretado (YAGIELA; NEIDLE; DOWD, 2000).

De acordo com Machado *et al.* (2020), certos medicamentos são excretados pelo fígado e pela parede intestinal com muita eficiência que a proporção presente na circulação sistêmica chega a ser menor do que a absorvida, isso é chamado de metabolismo de primeira passagem, que pode reduzir a biodisponibilidade do medicamento, bem como dos antibióticos. Portanto, torna-se relevante o entendimento do cirurgião-dentista sobre a atividade dos citocromos P.450, que consiste em um grupo de enzimas encarregadas pela metabolização de boa parte dos antibióticos.

De modo geral, o metabolismo hepático é alterado em função da idade da criança. As isoformas enzimáticas ou isoenzimas do citocromo P.450, possuem diversas formas, mas representam um grupo especializado de proteínas. Essas isoenzimas estão diretamente relacionadas com o metabolismo hepático de xenobióticos, ou seja, estão envolvidas também no sistema de defesa de substâncias químicas no organismo. Todavia, há queda no metabolismo hepático de xenobióticos principalmente nas primeiras 4 semanas de vida da criança, ou seja, ocorre uma redução significativa na quantidade de hepatócitos, conferindo assim imaturidade hepática. Portanto, certos antibióticos devem ser evitados em recém-nascidos e em crianças com carências nutricionais, uma vez que, podem resultar em episódios de toxicidade; a síndrome cinzenta, também é uma das principais complicações associadas ao uso de cloranfenicol em crianças com imaturidade hepática (KEARNS *et al.*, 2003).

3.2.1.4 Eliminação

Depois de passarem pelo processo de absorção, distribuição, metabolização, os medicamentos são excretados, em sua maioria pelo rins, pois quando ocorre o processo de metabolização os medicamentos ou seus metabólitos aumentam a afinidade com água, possibilitando assim a excreção por esse órgão, no entanto eles também podem ser eliminados, pela bile, fezes, suor, lágrimas, pulmões e também pelo leite materno (ANDRADE, 2014; BRIGANTINI; MARQUES; GIMENES, 2016; MACHADO *et al.*, 2020; VERAS; SÁ JUNIOR; CARMO, 2019; YAGIELA; NEIDLE; DOWD, 2000).

A eliminação dos antibióticos através do leite materno, limita a utilização desses fármacos em certos casos, pois podem comprometer o estado de saúde das mães e

principalmente das crianças. As tetraciclina por exemplo, podem causar danos como hepatotoxicidade na mãe e formação óssea defeituosa nas crianças, as quinolona e fluoroquinolonas podem causar danos nas articulações, os aminoglicosídeos podem causar problemas renais e perda de audição e o cloranfenicol, pode causar problemas hematológicos (ANDRADE, 2014; BRIGANTINI; MARQUES; GIMENES, 2016; VERAS; SÁ JUNIOR; CARMO, 2019).

De acordo com Machado *et al.* (2020), o fluxo sanguíneo renal elevado, juntamente com a taxa de filtração glomerular e a diminuição das ligações desses medicamentos com as proteínas do plasma, faz com que os mesmos sejam excretados de maneira mais rápida. A secreção tubular como das penicilinas, é outro ponto relevante que está relacionado com a velocidade da depuração renal, mesmo quando o medicamento está ligado às proteínas plasmáticas.

Entretanto, os rins dos neonatos possuem os mecanismos de depuração comprometidos, pois a maturação da função renal inicia-se na organogênese fetal e atinge e encerra somente no início da infância. Os rins dos neonatos possuem também menor capacidade de eliminar ácidos orgânicos fracos como das sulfonamidas, cefalosporinas e penicilinas. O pH da urina de um neonato é inferior se comparado ao de um adulto, dessa maneira podem elevar a reabsorções dos ácidos orgânicos (KEARNS *et al.*, 2003; LIBERATO *et al.*, 2008).

De modo geral, os antibióticos e os demais fármacos devem necessariamente passar por todas essas etapas da farmacocinética, para que assim possam exercer seus efeitos terapêuticos no organismo, sendo que a aplicação dessas etapas deve levar em consideração as particularidades de cada paciente (MACHADO *et al.*, 2020).

3.2.2 Farmacodinâmica

A farmacodinâmica é um dos campos mais relevantes dentro da farmacologia, a mesma estuda os mecanismos de ação e os efeitos dos medicamentos no organismo. O entendimento desses mecanismos possibilita que o cirurgião-dentista utilize com segurança os antibióticos, fazendo assim seu uso de forma racional. O uso irracional de antibióticos na infância contribui para o crescimento de resistência bacteriana, dentre outras consequências da sua utilização abusiva (ANDRADE, 2014).

Os antibióticos podem agir em sítios variados e resultar inúmeros efeitos, logo a ação desses medicamentos refere-se sobre a estrutura que o mesmo atuará, já o efeito, diz

respeito aos resultados da ação que ocorrem quando os mesmos se relacionam com seus receptores. A intensidade do efeito de um antibiótico está diretamente relacionada com a sua concentração e seu tempo de prescrição, ou seja, são fatores diretamente proporcionais (BRUTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2018; WANNMACHER; FERREIRA, 1995; YAGIELA; NEIDLE; DOWD, 2000).

Ainda não há estudos detalhados em relação as principais diferenças sobre os aspectos farmacodinâmicos que comparem o paciente adulto e os pacientes pediátrico. As crianças em pleno processo de desenvolvimento, de certa forma são as mais prejudicadas, por não haver um consenso em relação a posologia para os mesmos, dessa forma os colocam em posição de vulnerabilidade frente aos efeitos indesejáveis de certos antibióticos (LAXMINARAYAN *et al.*, 2013; NOGUEIRA *et al.*, 2017).

3.3 Aspectos gerais sobre prescrição de antibióticos em odontologia

Na odontologia, os antibióticos são prescritos tanto para fins profiláticos como terapêuticos, as profilaxias antibióticas na maioria dos casos objetivam a prevenção da endocardite bacteriana. Quando os antibióticos são prescritos para fins terapêuticos, os principais motivos consistem na realização de tratamentos em tecidos moles ou duros, devido ao insucesso no desbridamento de infecções locais ou quando o processo infeccioso já está instalado, sendo assim necessário a intervenção direta do princípio ativo na infecção, em alto nível e em um determinado tempo para poder alcançar a ação almejada. De modo geral os antibióticos, são indicados para patologias orais associadas ao periodonto, problemas endodônticos e também às cirurgias orofaciais (BRANCO; VOLPATO; ANDRADE, 2007; PEEDIKAYIL *et al.*, 2011).

Apesar dos antibióticos serem recursos excelentes para prevenção e tratamento de infecções bacterianas, os mesmos assim como quaisquer outros fármacos devem ser prescritos de forma racional e criteriosa, pois não estão isentos de efeitos colaterais e também reações adversas. Como as Penicilinas por exemplo, que por mais que apresentem baixa toxicidade, podem causar reações de hipersensibilidade. A clidamicina, que é um antibiótico muito utilizado em pacientes que apresentam quadro de hipersensibilidade as penicilinas, pode causar também intolerância gástrica, diarreia, disfunção hepática, além de poder deixar um gosto metálico na cavidade oral. Enquanto a eritromicina em altas concentrações pode ocasionar colestase hepática, náusea, vômito e irritação gástrica. Já a tetraciclina dificulta a deposição de substâncias metabólicas encarregadas pelo

desenvolvimento dos dentes e ossos, podendo causar discromia dos elementos dentários, além disso ela é capaz de inibir a deposição de fosfato de cálcio nos tecidos duros, substituindo assim por ortofosfato de tetraciclina, por isso seu uso não é indicado para gestantes e crianças em fase de desenvolvimento. Portanto, todos os conhecimentos que remetem as indicações e contraindicações, posologia e também ao mecanismo de ação desses medicamentos, são indispensáveis para evitar que ocorra comprometimento do estado de saúde dos pacientes, e obtenção de melhores resultados (ASSIS; PULIDO, 2018; BATTELLINO; BENNUN, 1993; BRICKS, 2003).

Pereira *et al.* (2013) também alertam sobre o uso de determinados antibióticos para crianças, pelo fato de poderem causar alterações no desenvolvimento das mesmas, como as tetraciclina que prejudicam o tecido ósseo e dentário e que as crianças que fazem tratamentos com esse fármaco possuem maior probabilidade de terem hipoplasia de esmalte e também de apresentarem pigmentação castanha nos dentes de modo permanente, o que está diretamente associado ao peso e à dose administrada. Segundo eles, quando a tetraciclina é administrada em lactantes o efeito dessa droga é ainda mais forte, todavia, a pigmentação dos elementos permanentes só acontece quando os pacientes pediátricos fizerem uso durante a calcificação dos mesmos, dessa forma seu uso é contraindicado para crianças de até os oito anos de idade.

Já para a Academia Americana de Odontopediatria (2009), em traumas dentários como avulsão dos incisivos permanentes com ápice aberto ou fechado, o antibiótico de primeira escolha é a tetraciclina, todavia, a dose deverá ser baseada no peso e na idade do paciente; a idade é importante em decorrência dos riscos de pigmentação dos dentes permanentes em fase de desenvolvimento.

Dessa forma, para Soares (2015), as crianças necessitam de atenção especial frente às prescrições e administrações medicamentosas, por ser o grupo mais suscetível à ação dos fármacos devido às características fisiológicas inerentes a essa faixa etária, que possuem assim a capacidade de influenciar nos mecanismos de ação da farmacodinâmica e da farmacocinética e também pela escassez de estudos referentes à eficácia e segurança dos medicamentos para esse público-alvo. Ressalta-se que as complicações associadas à utilização de medicamentos ocorrem com mais frequência nas primeiras etapas como nas prescrições, entretanto, esses problemas podem acontecer em todas as etapas do processo, desde a escolha do medicamento à sua administração. Além disso, é descrito que alguns dos erros recorrentes que os cirurgiões-dentistas cometem ao prescreverem medicamentos para crianças, como cálculos de dosagem equivocados por não ser algo padronizado e que varia a

dose para cada criança e também inexperiência dos profissionais frente à variedade de formulações farmacêuticas pediátricas.

Para Hart e Kariuki (1998), os cirurgiões-dentistas almejam prestar uma boa assistência a seus pacientes objetivando o bem-estar dos mesmos e também evitar eventuais complicações, pelo fato desses profissionais acreditarem que diversos problemas da cavidade oral são infecciosos, com base nisso universidades de odontologia, palestras de educação continuada e livros didáticos fomentam as prescrições de antibióticos com base em conhecimentos empíricos.

Salako *et al.* (2004) relatam que os sintomas e sinais de determinadas doenças da cavidade oral muitas das vezes melhoram de modo espontâneo, mas os cirurgiões-dentistas por prescreverem antibióticos ficam com a impressão que a melhora do quadro clínico foi provocada pelo uso desses medicamentos.

Já para Dailey e Martins (2001) o “marketing” sobre os antibióticos da nova geração possui impacto direto na escolha dos dentistas, pois apesar da eficácia desses medicamentos não ser demonstrada em ensaios clínicos, os profissionais lançam mão dos mesmos sem conhecer ao certo seus mecanismos de ação.

Todavia, segundo Wannmacher (2005), independentemente do fator que levou o cirurgião-dentista a realizar prescrição de medicamentos de forma incorreta, isso se configura como imperícia profissional, ou seja, falta de conhecimento técnico sobre uso adequado das medicações, o que pode acarretar problemas à saúde dos pacientes, e em casos mais graves podendo levá-los a óbito, onde as crianças são as mais vulneráveis. Dessa forma, os cirurgiões-dentistas precisam aprimorar seus conhecimentos sobre administrações medicamentosas e suas diretrizes, para que os mesmos não cometam erros de prescrições.

Goel *et al.* (2020) descrevem que os erros de prescrições de antibióticos, incluindo seu uso exacerbado e desnecessário em odontopediatria, provocado pelo conhecimento insuficiente das indicações desses medicamentos pelo cirurgião-dentista, favorece o aparecimento de resistência aos mesmos em crianças.

Bricks (2003) em sua revisão de literatura sobre o uso de medicamento judicioso em crianças, relata que há profissionais que prescrevem realmente antibióticos de forma desnecessária para crianças, como em casos de infecções virais na intenção de impedir que bactérias causem complicações, mas ressalta também que isso trata-se de uma prática que não tem eficácia e que favorecer aumento e a disseminação de cepas bacterianas com resistência a antibióticos.

Segundo Hart e Kariuki (1998) e Bricks (2003), o surgimento de bactérias

resistentes aos antibióticos, configura-se como uma das maiores ameaças à saúde pública, sendo assim necessário conscientizar os profissionais da saúde, bem como os cirurgiões-dentistas que frequentemente prescrevem antibióticos para prevenção e tratamento de infecções de origem dentária em crianças

3.4 Infecções odontogênicas e prescrição de antibióticos em odontopediatria

Mello (1999) sugere que nas infecções odontogênicas em pacientes pediátricos, o tratamento deve ser priorizado se possível sem a utilização de antibióticos, deve-se lançar mão desses medicamentos somente em quadros clínicos considerados graves e quando houver comprometimento sistêmico, bem como prostração, febre e linfadenopatias. Descreve também que a penicilina é o antibiótico de primeira escolha para terapia de infecções odontogênicas em crianças devido esse medicamento apresentar menor toxicidade para o hospedeiro. A dosagem desse medicamento deve ser individualizada com base nas particularidades de cada paciente, como peso corporal, grau de severidade da infecção e também a idade dos mesmos.

Del Pozo, Soto e Troisfontaines (2006) descrevem que em casos de infecções odontogênicas onde os pacientes têm alergia a penicilina, pode-se lançar mão de clindamicina, os macrolídeos de última geração, claritromicina e azitromicina. Já as cefalosporinas são alternativas quando há a necessidade de um espectro de ação maior. Relatam também que o metronidazol é reservado para casos com suspeita de anaeróbios e que as tetraciclina também assim como Pereira *et al.* (2013) devem ser evitadas em crianças de até oito anos de idade.

Brigantini, Marques e Gimenes (2016) enfatizam em seu trabalho que as cefalosporinas consistem em um grupo muito importante de antibióticos e que suas características se assemelham à das penicilinas, logo são antibióticos bactericidas, com excelente distribuição pelo organismo e também possuem toxicidade seletiva; segundo os mesmos autores, provavelmente as cefalosporinas possuem ação imunogênica. Além disso são antibióticos seguros para pacientes pediátricos, principalmente a cefalexina, cefalosporinas de primeira geração, que também podem ser utilizadas durante o período gestacional e de lactação, uma vez que atuam na síntese da parede celular.

Segundo Rocha *et al.* (2017), os antibióticos mais utilizados na prática clínica para realizar o tratamento de infecções odontogênicas em crianças incluem as penicilinas (amoxicilina, amoxicilina + ácido clavulânico), os macrolídeos (eritromicina, claritromicina e

azitromicina) e lincosaminas (clindamicina).

3.5 Fórmulas e regras para calcular doses de antibióticos em odontopediatria

Mesmo que em diversas bulas de medicamentos venha descrito o modo de usar, não existe um consenso em relação a posologia em crianças. De modo geral, são feitos cálculos que utilizam como base a idade, o peso e a superfície corporal das mesmas, ou seja, a posologia em odontopediatria deve ser algo individualizado. A dose de um medicamento para criança não pode ser superior à recomendada para uso adulto, em certos casos o cálculo da dosagem para crianças pode até ser realizada levando em consideração a posologia para adultos, mas deve-se lançar mão de fórmulas que combinem a dose para pacientes adultos com as características fisiológicas das crianças, para assim chegar à dose considerada mais apropriada. Sendo assim, há algumas regras para calcular a dose medicamentosa em odontopediatria, bem como a: a regra de Clark, a regra de Low e a fórmula de Young (PEREIRA *et al.*, 2013).

Segundo Liberato *et al.* (2008), a regra de Clark, é utilizada o cálculo da dose à crianças com menos de 30 kg. Para isso, multiplica-se a dose antibiótica indicada para o paciente adulto (DA) pelo peso da criança em kg, e depois divide-se por 70 kg. Por exemplo, se a dose de amoxicilina para administração em um paciente adulto for de 1500mg/dia, de 8/8 horas, então em uma criança de 20 kg de acordo com essa regra ficaria da seguinte forma:

Tabela 1: Exemplo de aplicação da Regra de Clark

Regra de Clark
$DP = \frac{DA \times \text{peso da criança (kg)}}{70 \text{ kg}}$
1500mg (dose recomendada para adultos) x 20kg (peso da criança) = 30.000
30.000 ÷ 70 kg (número dado pela regra) = 428mg/dia, ou seja, 143mg a cada 8 horas.

Fonte: Elaborado pelo autor baseado nos trabalhos de Mello (2004) e Liberato *et al.* (2008)

DA= dose para adulto. DP= dose pediátrica

Segundo Pereira *et al.* (2013) e Mello (2004), a regra de Low, é utilizada para realizar cálculos em pacientes menores de 1 ano que não se sabe informar o peso da criança. Nesse caso é multiplicado a idade da criança em meses pela dose administrada no paciente

adulto e em seguida dividido por 150. Por exemplo, como prescrever amoxicilina para um paciente de 8 meses, sabendo que a dose para adultos é de 1500mg:

Tabela 1- Exemplo de aplicação da Regra de Low

Regra de Low
$DP = \frac{\text{idade da criança (meses)} \times DA}{150}$
8 meses (idade do paciente) x 1500mg (dose para o paciente adulto) = 12.000
12.000 ÷ 150 (número dado pela regra) = 80mg/dia, ou seja, 26 mg caso tome de 8/8 horas.

Fonte: Elaborado pelo autor baseado nos trabalhos de Mello (2004) e Liberato *et al.* (2008)

DA= dose para adulto. DP= dose pediátrica

Segundo Mello (2004), a fórmula de Young, é utilizada quando for necessário prescrever um antibiótico ou outro medicamento para pacientes de 1 a 12 anos de idade, sem saber o peso dos mesmos. Nessa fórmula deve-se multiplicar a idade da criança pela dose do medicamento recomendada para pacientes adultos, em seguida dividir o resultado pela própria idade da criança somada ao numero 12. Por exemplo, se uma criança tiver 10 anos e o cirurgião-dentista almeja prescrever amoxicilina, onde a dose para adultos é de 1500 mg/dia, de 8/8h, o cálculo pela fórmula de Young ficaria da seguinte maneira:

Tabela 3 –Exemplo de aplicação da Fórmula de Young

Fórmula de Young
$DP = \frac{\text{idade da criança (anos)} \times DA}{(\text{idade da criança} + 12)}$
10 (idade do paciente) x 1500mg (dose para o paciente adulto) = 15.000
15.000 ÷ 22 (idade do paciente + 12) = 681 mg/dia, ou seja, 227mg de 8/8 horas

Fonte: Elaborado pelo autor baseado nos trabalhos de Mello (2004) e Liberato *et al.* (2008)

DA= dose para adulto. DP= dose pediátrica

De acordo com Veras, Sá Junior e Carmo (2019), outra fórmula que também pode ser utilizada para calcular doses individualizadas de antibióticos levando em consideração a

massa corporal da criança, é multiplicando a massa corporal das mesmas pela concentração indicada em mg/kg e depois dividir pela quantidade de vezes que deverá ser administrada no dia. Por exemplo, caso for necessário calcular a dose de amoxicilina suspensão oral de 250mg/5ml para um paciente de 20 kg, o cálculo deveria ser realizado da seguinte forma:

Tabela 4 – Cálculo da dose de amoxicilina suspensão oral 250mg/5ml

Dose de amoxicilina suspensão oral 250mg/5ml para um paciente de 20kg
$DP = \frac{\text{Peso da criança (kg)} \times \text{Concentração indicada de mg/ kg}}{3 \text{ (vezes ao dia em mg/ml)}}$
$DP = \frac{20 \text{ kg} \times 30\text{mg/ kg}}{3}$
<p>Dose individualizada= 200mg/ml, de 8/8 horas</p> <ul style="list-style-type: none"> • para encontrar o volume em “ml” de cada dose, basta multiplicar a dose individualizada por 5ml e dividir por 250mg, nesse caso seria: $200\text{mg} \times 5\text{ml} \div 250 = 4 \text{ ml.}$ • Então o resultado final ficaria 200mg/4ml, de 8/8 horas.

Fonte: Elaborado pelo autor baseado no trabalho de Veras, Sá Junior e Carmo (2019)
 DP= dose pediátrica

De acordo com Koren e Cohem (2003), o grande problema desses cálculos baseados na idade e no peso das crianças, é que essas técnicas tendem a ser conservadoras, subestimando muitas vezes a dose ideal. Segundo os mesmos, essas regras só devem ser levadas em consideração quando o fabricante não fornecer a dose pediátrica.

3.5.1 Posologia dos principais antibióticos recomendados para tratamento de infecções odontogênicas em odontopediatria

Amoxicilina: para crianças com mais de 3 meses de idade com até 40 kg, recomenda-se 20 a 40 mg/kg por dia, três vezes ao dia com intervalos de 8 horas, ou 25 a 45 mg/kg por dia, a cada 12 horas. Para crianças com mais de 40 kg, o ideal seria de 250 a 500 mg a cada 8 horas. A amoxicilina por ser derivada da ampicilina tem um espectro de ação parecido, todavia, atinge maiores concentrações séricas e teciduais por apresentar melhor absorção por via oral, além disso atua sobre bactérias gram-positiva e gram-negativas. As

formas farmacêuticas da amoxicilina são: pó para suspensão oral de 125 mg, 200 mg/5 ml, 250 mg, 400 mg/5 ml e 500 mg/5 ml e também cápsula de 500 mg (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY, 2014).

Amoxicilina + Ácido Clavulânico: crianças com mais de 3 meses de idade e que tenham até 40 kg, pode-se prescrever 25 a 45 mg/kg por dia, com dose fragmentada a cada 12 horas. Para crianças com mais de 40 kg, o recomendado é 500 a 875 mg, com intervalos de 12/12 horas. O ácido clavulânico inibe a betalactamase e também não desempenha ação antibacteriana significativas, porém quando é associado com a amoxicilina, seu espectro de ação aumenta e torna-se eficaz contra bactérias resistentes à amoxicilina. No geral, essa associação é recomendada para casos em que não obtiveram melhoras clínicas em até 48 horas depois da terapia somente com amoxicilina. Formas farmacêuticas: suspensão oral: amoxicilina 400 mg + ácido clavulânico 57 mg/ 5 ml; comprimidos: amoxicilina 500 mg + ácido clavulânico 125 mg; cápsulas: amoxicilina 500 mg + ácido clavulânico 125 mg. A dose usual diária recomendada é: 25/3,6 mg/kg/dia para infecções leves a moderadas e de 45/6,4 mg/kg/dia para terapia de infecções mais severas (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY, 2014; AMOXICILINA + CLAVULANATO DE POTÁSSIO, 2017; JAYAKARAN *et al.*, 2018).

Tabela 5 – Esquema de doses para crianças com mais de 2 anos de idade

25/3,6 mg/kg / dia	2 - 6 anos (13 - 21 kg)	2,5 ml de amoxicilina + clavulanato de potássio suspensão oral 400 mg + 57 mg/ 5 ml	De 12/12 horas
	7 - 12 anos (22 - 40 kg)	5,0 ml de amoxicilina + clavulanato de potássio suspensão oral 400 mg + 57 mg/ 5 ml	De 12/12 horas
45/6,4 mg/kg / dia	2 - 6 anos (13 - 21 kg)	5,0 ml de amoxicilina + clavulanato de potássio suspensão oral 400 mg + 57 mg/ 5 ml	De 12/12 horas
	7 - 12 anos (22 - 40 kg)	10,0 ml de amoxicilina + clavulanato de potássio suspensão oral 400 mg + 57 mg/ 5 ml	De 12/12 horas

	Acima de 12 anos (> 40 kg)	10,0 ml de amoxicilina + clavulanato de potássio suspensão oral 400 mg + 57 mg/ 5 ml	De 12/12 horas
--	----------------------------	--	----------------

Fonte: AMOXICILINA + CLAVULANATO DE POTÁSSIO: Pó para suspensão:. Responsável técnico Alberto Jorge Garcia Guimarães . São Paulo : Biosintética Farmacêutica Ltda, 2017. 1 bula de remédio.

Tabela 6 – Esquema de doses para crianças com menos de 2 anos de idade

Amoxicilina + Clavulanato de Potássio suspensão oral 400 mg + 57 mg/5 ml		
Peso (kg)	25/3,6 mg/kg/ dia (ml/2 x ao dia)	45/6,4 mg/kg/ dia (ml/2 x ao dia)
2	0,3 ml	0,6 ml
3	0,5 ml	0,8 ml
4	0,6 ml	1,1 ml
5	0,8 ml	1,4 ml
6	0,9 ml	1,7 ml
7	1,1 ml	2,0 ml
8	1,3 ml	2,3 ml
9	1,4 ml	2,5 ml
10	1,6 ml	2,8 ml
11	1,7 ml	3,1 ml
12	1,9 ml	3,4 ml
13	2,0 ml	3,7 ml
14	2,2 ml	3,9 ml
15	2,3 ml	4,2 ml

Fonte: AMOXICILINA + CLAVULANATO DE POTÁSSIO: Pó para suspensão:. Responsável técnico Alberto Jorge Garcia Guimarães São Paulo: Biosintética Farmacêutica Ltda, 2017. 1 bula de remédio.

A eritromicina, a claritromicina e azitromicina são macrolídeos, que podem ser administrados em pacientes alérgicos às penicilinas. A eritromicina apresenta amplo espectro de ação que inclui bactérias gram-positivas, enquanto a azitromicina e claritromicina apesar de terem custo mais elevado que a eritromicina, apresentam maior espectro contra bactérias, são melhores absorvidas e também possuem intervalos maiores entre as doses (WANNMACHER; FERREIRA, 1995).

Eritromicina: O estalato de eritromicina forma mais indicada para criança,

confiável e bem absorvido por via oral. Dessa forma, deve-se administrar por via oral com cerca de 40 a 50mg de 6/6 horas durante 7 dias. Esse fármaco dispõe relativamente de um espectro de ação amplo, sua utilização apresenta restrições devido seus efeitos adversos gastrintestinais, contudo pode ser utilizada em crianças com quadro de infecção leve ou até mesmo em pacientes que tenham alergia à amoxicilina. Forma farmacêutica: suspensão oral de 125 e 250 mg/5 ml (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY, 2014).

Claritromicina: As doses da suspensão oral desse fármaco para crianças, devem ser de 15-30 mg/kg/dia de 12/12 horas, durante 7 dias, podendo se estender. Esse fármaco é análogo à eritromicina, atividade satisfatória contra bactérias anaeróbicas, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, é bem absorvido por via oral e pode ser administrada juntamente com as refeições, mas isso pode atrasar o processo de absorção desse medicamento. Formas farmacêuticas: pó para suspensão oral de 125 e 250 mg/5 ml e comprimido de 250 e 500 mg (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY, 2014; VERDI, 2011).

Azitromicina: esse fármaco é derivado da eritromicina e também possui efeitos semelhantes à claritromicina, mas se diferencia de ambas por desempenhar atividade sobre bactérias gram-negativas e gram-positivas, sendo mais eficaz contra as gram-negativas. Esse medicamento também pode ser administrado em pacientes alérgicos à penicilina. recomenda-se entre 5-12 mg/kg/dia, uma vez ao dia, ou seja, dose única em pacientes de 6 meses a 16 anos, durante 2-5 dias. Pode ser encontrada como pó para suspensão oral de 200 mg/5 ml, 600 mg/5 ml e 900 mg/5 ml ou como comprimidos de 500mg (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY, 2014).

As lincosaminas são antibióticos bacteriostáticos ou bactericidas, sendo isso definido por sua concentração, que desempenham atividade contra gram-positivos. Essa classe de antibiótico é representada pela lincomicina e clindamicina (BRIGANTINI; MARQUES; GIMENES, 2016).

Clindamicina: recomenda-se 8 a 20mg/kg/dia, em 8/8 (três vezes ao dia) ou de 6/6 horas (quatro vezes ao dia). Para pacientes com mais de 12 anos, prescreve-se 150 a 450mg, 4 vezes ao dia. Esse medicamento penetra muito bem o tecido ósseo, dessa forma possui indicação para tratamento de osteíte e osteomielite, além disso é bem absorvida por via ora e também pode ser uma alternativa para pacientes alérgicos às penicilinas. Pode ser encontrada como suspensão, cápsula e solução injetável (AMERICAN ACADEMY OF

PEDIATRIC DENTISTRY; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY, 2014; PEEDIKAYIL *et al.*, 2011)

3.5.2 Antibióticos que devem ser evitados para tratamento de infecções odontogênicas em odontopediatria

A administração de certos antibióticos deve ser evitada em crianças, pois podem gerar danos maiores do que os benefícios da terapia e outros que até mesmo não são capazes de combater os agentes envolvidos na etiologia de infecções odontogênicas (BAX, 2007; VERAS; JUNIOR; CARMO, 2019).

Os antibióticos contraindicados em odontopediatria, incluem o grupo das quinolonas e fluoroquinolonas (Ciprofloxacino, Levofloxacino, Ofloxacino, Norfloxacino, Ácido Nalidíxico, Delafloxacino, Gemifloxacino, e Moxifloxacino), das tetraciclinas (Tetraciclina, Minociclina, Doxiciclina e Oxitetraciclina), dos aminoglicosídeos (Gentamicina, Estreptomicina, Neomicina uso tópico e Canamicina) e cloranfenicol (Symptomicetin®, Farmicetina® e Quimecetina® - medicamentos com patente), devido não apresentarem espectro de ação contra os principais microrganismos responsáveis pelas infecções odontogênicas e também por oferecerem riscos à saúde das crianças (OLIVEIRA *et al.*, 2011; VERAS; JUNIOR; CARMO, 2019).

As tetraciclinas usualmente não são indicadas para grávidas e lactantes, assim como para crianças, sua contraindicação deve-se aos seus efeitos adversos, como hepatotoxicidade na mãe, pode causar pigmentação nos dentes, hipoplasia no esmalte dentário e também pode influenciar na formação e desenvolvimento ósseo defeituoso (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

As quinolonas e fluoroquinolonas são grupos de antibióticos relacionados, por serem provenientes do ácido nalidíxico, os fármacos que constituem essas classes devem ser evitados para gestantes ou lactantes e em crianças, por terem possível associação com efeitos adversos sobre as articulações, podendo causar artropatias (BRIGANTINI; MARQUES; GIMENES, 2016; GOEL *et al.*, 2020).

Os anfenicóis ou cloranfenicol, são antibióticos de amplo espectro com ação bacteriostática, que atuam sobre micoplasmas, clamídias, riquetsias, bactérias gram-positivas e gram-negativas. Esses fármacos são contraindicados devido seus efeitos colaterais serem mais graves que as infecções, podendo causar uma série de danos ao hospedeiro como: anemia, neutropenia, trombocitopenia, em casos mais graves podem causar aplasia de

medula óssea (DEL FIOL; MINALI, 2007).

Os aminoglicosídeos são antibióticos com ação biológica bactericida e que não são ativos contra microrganismos anaeróbios, dessa forma são mais recomendados em casos de infecções graves, causadas por bactérias gram-negativas aeróbias. A administração desses fármacos em crianças ocorre o risco de ototoxicidade e nefrotoxicidade, ou seja, a criança pode ter perda de função auditiva e/ou vestibular e também problemas na função renal (BRIGANTINI; MARQUES; GIMENES, 2016; DEL FIOL; MINALI, 2007).

4 CONCLUSÃO

Os principais antibióticos recomendados para o tratamento de infecções bacterianas em odontopediatria, pertencem a classe das penicilinas, dos macrolídeos e das lincosaminas. Sendo que o antibiótico de primeira escolha é a penicilina, todavia se o paciente for alérgico, pode-se lançar mão da eritromicina, claritromicina, azitromicina e também da clindamicina. A duração ou necessidade da terapia antibiótica dependerá do risco ou da severidade da infecção.

Já as tetraciclina, as quinolonas e fluoroquinolonas, os anfenicóis e os aminoglicosídeos consistem nas classes dos antibióticos que devem ser evitados em odontopediatria, devido aos riscos de: formação óssea defeituosa, artropatias, síndrome cinzenta e até mesmo perda de função auditiva.

As prescrições de antibióticos em odontopediatria, são calculadas por meio da regra de Clark, regra de Low e pela fórmula de Young, que baseiam-se no peso, na superfície corporal ou na idade da criança, frente a terapêutica farmacológica para o paciente adulto. Devido a escassez de estudos e ensaios clínicos que provem a eficácia e a segurança dos antibióticos em crianças, não há um consenso em relação à determinação da posologia para prescrição de antibióticos em odontopediatria.

O uso racional dos antibióticos em odontopediatria vai além dos cálculos das doses antibióticas, é necessário que os cirurgiões-dentistas tenham uma ampla compreensão do desenvolvimento biológico humano e da ontogênese dos processos farmacocinéticos.

REFERÊNCIAS

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY *et al.* Guideline on use of antibiotic therapy for pediatric dental patients. **Chicago (IL): American Academy of Pediatric Dentistry**, 2009.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY. Useful medications for oral conditions. **Pediat Dent**, v. 37, n. 6, p. 407-414, 2014.

AMOXICILINA + CLAVULANATO DE POTÁSSIO: Pó para suspensão:. Responsável técnico Alberto Jorge Garcia Guimarães. São Paulo : Biosintética Farmacêutica Ltda, 1 bula de remédio, 2017.

ANDRADE, Eduardo Dias *et al.* Farmacologia, anestesiologia e terapêutica em odontologia. **Serie Abeno. Odontologia essencial. Parte básica**, 2013.

ASSIS, Itamara Ianes de; PULIDO, Laylla Leandra. Indicação de profilaxia antibiótica na odontopediatria. 2018.

AZEVEDO, Sílvia Marisa Moreira. **Farmacologia dos Antibióticos Beta-lactâmicos**. 2014. Tese de Doutorado. [sn].

BARTELINK, I. H. *et al.* Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. **Clinical pharmacokinetics**, vol. 45,11 2006.

BATTELLINO, Luis Jose; BENNUN, Fernando Ruben. Nivel de información y conducta farmacoterapéutica de los odontólogos, 1990. Revista de saúde pública, v. 27, p. 291-299, 1993.

BAX, Richard. Development of a twice daily dosing regimen of amoxicillin/clavulanate. **International journal of antimicrobial agents**, v. 30, p. 118-121, 2007.

BRANCO, Filipe Polese; VOLPATO, Maria Cristina; ANDRADE, Eduardo Dias de. Profilaxia da endocardite bacteriana na clínica odontológica—o que mudou nos últimos anos. *Rev Periodontia*, v. 17, n. 3, p. 23-9, 2007.

BRICKS, Lucia Ferro. Uso judicioso de medicamentos em crianças. *Jornal de Pediatria*, v. 79, p. S107-S114, 2003.

BRIGANTINI, L.C; MARQUES, G.J; GIMENES, M. Antibióticos e odontologia. **Revista Uningá**, v. 49, n. 1, 2016.

BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce; KNOLLMANN, Björn C. (Ed.). **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. New York, NY, USA:: McGraw-Hill Education, 2018.

DAILEY, Y. M.; MARTIN, M. V. Are antibiotics being used appropriately for emergency dental treatment?. *British dental journal*, v. 191, n. 7, p. 391-393, 2001.

DE ANDRADE, Eduardo Dias. **Terapêutica medicamentosa em odontologia**. Artes Médicas Editora, 2014.

DEL FIOL, Fernando de Sá; MINALI, Bruna Larizzatti. Uso de antibióticos durante a amamentação. **Revista Brasileira de Medicina (Rio de Janeiro)**, v. 64, n. 5, p. 208-12, 2007.

DEL POZO, Paloma Planells; SOTO, M^a José Barra; TROISFONTAINES, Eva Santa Eulalia. Antibiotic prophylaxis in pediatric odontology. An update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, v. 11, p. E352-7, 2006.

FACO, Eduardo Francisco de Souza. *Terapêutica medicamentosa em odontologia: antibióticos*. 2006.

FERNANDES, Gyovanna Vieira *et al.* USO DE ANTIBIÓTICOS EM TRATAMENTOS ODONTO-PEDIÁTRICOS. **Facit Business and Technology Journal**, v. 1, n. 25, 2021.

FERREIRA, B. L. A. Identificação da atividade antibiótica e relação estrutura-atividade de moléculas de origem sintética e animal. **Universidade federal Fluminense**, 2007.

GOEL, Dhirja *et al.* Antibiotic prescriptions in pediatric dentistry: A review. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, v. 9, n. 2, p. 473, 2020.

HART, C.A.; KARIUKI, S. Antimicrobial resistance in developing countries. *Bmj*, v. 317, n. 7159, p. 647-650, 1998.

JAYAKARAN, Trophimus Gnanabagyan *et al.* Antibióticos e seu uso em odontopediatria: uma revisão. **Int J Appl Dent Sci**, v. 4, p. 310-4, 2018.

KATZUNG, Bertam G. *et al.* **Farmacología básica y clínica**. McGraw Hill Educación, 2012.

KEARNS, Gregory L. *et al.* Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 12, p. 1157-1167, 2003.

KOREN, G.; COHEM, M. S. Aspectos especiais da farmacologia perinatal e pediátrica. **Katzung BG, Farmacologia básica & clínica. 8a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan**, p. 889-98, 2003.

LAXMINARAYAN, Ramanan *et al.* Antibiotic resistance—the need for global solutions. **The Lancet infectious diseases**, v. 13, n. 12, p. 1057-1098, 2013.

LIBERATO, Eryck *et al.* *Fármacos em crianças*. 2008.

MACHADO, Olga Vale Oliveira *et al.* Antimicrobianos: revisão geral para graduandos e generalistas. In: MACHADO, Olga Vale Oliveira *et al.* **Antimicrobianos: revisão geral**

para graduandos e generalistas. Fortaleza: Gráfica e Editora Lcr, p. 16-174, 2020.

MELLO, E. D. Prescrição de medicamentos em odontopediatria. **Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia clínica para dentistas. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 274-80, 1999.**

MELLO, E.D.; Prescrição de medicamentos em pediatria. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 942-8, 2004.**

NOGUEIRA, Hadison Santos *et al.* Antibacterianos: principais classes, mecanismos de ação e resistência. **Unimontes Científica**, v. 18, n. 2, p. 96-108, 2017.

OLIVEIRA, I. L. M. *et al.* Antimicrobianos de uso odontológico: informação para uma boa prática. *Odontol. Clín.- Cient.*, Recife, v. 10, n. 3, p. 217-220, 2011.

PEEDIKAYIL, F. C. *et al.* Antibiotics: Use and misuse in pediatric dentistry. **Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry**, v. 29, n. 4, p. 282, 2011.

PEREIRA, A. C. *et al.* Prescrição medicamentosa em odontopediatria. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 38, n. 4, p. 256-262, 2013.

ROCHA, R.G. *et al.* Terapêutica medicamentosa em odontopediatria. In: Guedes-Pinto A.C. *Odontopediatria. 9ed.* Rio de Janeiro: Santos, p. 721-38, 2017.

RODRIGUEZ, William; ROBERTS, Rosemary; MURPHY, Dianne. Adverse drug events in children: the US Food and Drug Administration perspective. **Current therapeutic research**, v. 62, n. 10, p. 711-723, 2001.

ROSA, J. L. N. Antibióticos, bases, conceitos e fundamentos essenciais para o profissional de saúde. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, novembro, 2011.

SALAKO, N. O. *et al.* Pattern of antibiotic prescription in the management of oral diseases among dentists in Kuwait. *Journal of dentistry*, v. 32, n. 7, p. 503-509, 2004.

SANTOS, Djanilson Barbosa dos; COELHO, Helena Lutécia Luna. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 4, n. 4, p. 341-349, 2004.

SILVA, Penildon. Farmacologia. **Guanabara koogan**, 2002.

SOARES, Raiza Querrer. Uso racional de medicamentos em odontopediatria. 2015.

VERAS, Rafael Oliveira; JUNIOR, Samuel de Castro Sá; DO CARMO, Cadidja Dayane Sousa. Antibiotic Therapy in Pediatric Dentistry: Update for Dentistry. **Rev. Bras. Odontol**, v. 76, p. e1711, 2019.

VERDI, Dayana Cristina. Protocolo medicamentoso em odontopediatria. 2011.

WALSH, Christopher *et al.* Antibiotics: actions, origins, resistance. American Society for Microbiology (ASM), 2003.

WANNMACHER, Lenita. Erros: evitar o evitável. *Uso Racional de Medicamentos: Temas Seleccionados*, v. 2, n. 7, p. 1-6, 2005.

WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, Maria Beatriz Cardoso. Farmacologia clínica para dentistas. In: **Farmacologia clínica para dentistas**. p. 222-222, 1995.

YAGIELA, John A.; NEIDLE, Enid A.; DOWD, Frank J. Farmacologia e terapêutica para dentistas. In: **Farmacologia e terapêutica para dentistas**. p. 717-717, 2000.

APÊNDICE

APÊNDICE A– ARTIGO CIENTÍFICO

PRESCRIÇÃO DE ANTIBIÓTICOS EM ODONTOPIEDIATRIA**PRESCRIPTION OF ANTIBIOTICS IN DENTAL PEDIATRICS**Moisés Santos Rosa¹Luana Martins Cantanhede²**RESUMO**

Os antibióticos são compostos naturais ou sintéticos, capazes de destruir ou inibir o crescimento e desenvolvimento bacteriano, portanto são amplamente utilizados para prevenção e tratamento de infecções bacterianas em odontopediatria. Afim de descrever suas diretrizes para prescrição, bem como os principais fármacos dessa classe indicados e contraindicados para administração em crianças, foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura nacional e internacional com base em artigos e trabalhos indexados nas seguintes bases de dados: SciELO, PubMed, MEDILINE, Google Acadêmico e Biblioteca Virtual de Saúde. De acordo com as informações coletadas na literatura, as prescrições de antibióticos em odontopediatria baseiam-se em regras e fórmulas dadas em função do peso, da superfície corporal ou da idade das crianças, levando sempre em consideração a dose usual para pacientes adultos. Todavia, devido à escassez de estudos e ensaios clínicos, ainda não há um consenso em relação à determinação da posologia de antibióticos em odontopediatria. Portanto, a prescrição de antibióticos para crianças com base apenas na superfície corporal, peso ou idade, são recursos insuficientes, o que pode colocar em risco a saúde das mesmas. Dessa forma, conclui-se que: além desses recursos, é necessário que os cirurgiões dentistas tenham uma ampla compreensão do desenvolvimento biológico humano, bem como das características farmacológicas dos antibióticos e dos aspectos farmacocinéticos das crianças, afim de não expor ainda mais esses pacientes aos efeitos indesejáveis dessa classe de medicamentos.

¹ Graduando do Curso de Graduação em Odontologia, Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco, São Luís, MA, Brasil. E-mail: dr.moisesrosa@gmail.com

² Professora Doutora, Departamento de Odontologia, Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco, São Luís, MA, Brasil.

Palavras-chave: Antibióticos. Odontopediatria. Farmacologia. Resistência Bacteriana a Medicamentos.

1 INTRODUÇÃO

As prescrições medicamentosas em odontopediatria são baseadas em conhecimentos prévios que se tem sobre a terapêutica farmacológica para pacientes adultos, o que pode comprometer os resultados dos tratamentos em crianças (RODRIGUEZ; ROBERTS; MURPHY, 2001).

Além disso na odontologia, há diversas formulações farmacêuticas, especialmente para pacientes pediátricos, entretanto, os medicamentos disponíveis para prescrição pelos cirurgiões-dentistas são bem limitados, sendo que na prática clínica lança-se mão principalmente dos anti-inflamatórios, analgésicos, anestésicos locais e dos antibióticos. Por essa razão esses profissionais necessariamente precisam conhecer as características farmacológicas desses fármacos, para evitar que os mesmos sejam utilizados de forma indiscriminada, especialmente em odontopediatria (PEREIRA *et al.*, 2013).

As crianças por estarem em fase de desenvolvimento conseqüentemente estão mais vulneráveis aos efeitos indesejáveis ou adversos de cada medicamento, já que essas reações em crianças não são raras e geralmente estão associadas a interações com outros fármacos. Dessa forma, as mesmas necessitam de atenção especial dos cirurgiões-dentistas frente às prescrições e administrações medicamentosas, seja para fins profiláticos ou curativos (SANTOS; COELHO, 2004; SILVA, 2002; SOARES, 2015).

Entre os medicamentos mais prescritos em odontopediatria estão os antibióticos, que são compostos naturais ou artificiais utilizados para prevenção e tratamento de infecções bacterianas, esses fármacos tendem a serem prescritos de maneira incorreta e até mesmo desnecessária, isso ocorre devido ao conhecimento insuficiente das suas indicações clínicas por cirurgiões-dentistas (FERNANDES *et al.*, 2021; GOEL *et al.*, 2020).

Em odontologia a utilização incorreta dos antibióticos está associada principalmente à indicação e tempo de uso desses medicamentos, pois as prescrições de antibióticos normalmente são feitas por períodos prolongados, mas os princípios atuais de utilização de antibióticos preconizam doses maiores pelo mínimo de tempo possível. Em casos onde as chances de infecções são remotas e improváveis, as indicações para prescrição de antibióticos são desnecessárias (PEEDIKAYIL *et al.*, 2011).

Segundo Hart e Kariuki (1998) e Bricks (2003), o surgimento de bactérias

resistentes aos antibióticos, configura-se como uma das maiores ameaças à saúde pública, sendo necessário conscientizar os profissionais da saúde, bem como os cirurgiões-dentistas que frequentemente prescrevem antibióticos para prevenção e tratamento de infecções odontogênicas em crianças.

Em detrimento da importância que os antibióticos têm frente a prevenção e tratamento de infecções bacterianas e também por haver dúvidas por grande parte dos cirurgiões-dentistas, em relação às prescrições de antibióticos em odontopediatria, essa revisão de literatura visa apontar os principais antibióticos indicados e contraindicados para esse público-alvo, assim como os métodos e diretrizes para prescrição desses fármacos.

2 METODOLOGIA

Para a realização desse trabalho foi elaborada uma revisão de literatura acerca dos antibióticos prescritos em odontopediatria e suas diretrizes clínicas de prescrição. O presente trabalho teve como unidade de análise trabalhos publicados na literatura científica nacional e internacional. As informações apresentadas nessa revisão de literatura, foram oriundas de artigos científicos indexados nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed), MEDLINE e Google Acadêmico, a partir da associação dos descritores “Antibacterianos” (*Anti-Bacterial Agents*), “Odontopediatria” (*Pediatric Dentistry*), “Farmacologia” (*Pharmacology*) e “Resistência Bacteriana a Medicamentos” (*Drug Resistance, Bacterial*). Os descritores foram obtidos por intermédio do banco de dados dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS).

Foi elaborado um banco de dados por meio das informações obtidas dos estudos primários em uma planilha no programa Microsoft Excel. Os trabalhos foram inseridos de acordo com o ano de publicação, contendo os seguintes tópicos: ano, título, resumo, citado. Essa planilha serviu para fazer a comparação dos trabalhos.

Os critérios de Inclusão foram: artigos e literatura cinza com textos completos para acesso online publicados no período de 2000 a 2021, com exceção dos trabalhos clássicos sobre o tema. Como critérios de exclusão, foram usados: artigos e livros onde o idioma não fosse o português, inglês ou espanhol, artigos em duplicidade em bases de dados diferentes e os que não obedeciam a temática proposta.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Classificação dos antibióticos

Os antibióticos são compostos naturais ou sintéticos que inibem ou destroem colônias bacterianas. Os que inibem, são denominados de bacteriostático e os que destroem são classificados como bactericidas (WALSH *et al.*, 2003).

De acordo com Andrade *et al.* (2013), o espectro de ação é um dos critérios mais relevantes na classificação dos antibióticos. Segundo Brigantini, Marques e Gimenes (2016), o espectro de ação dos antibióticos possui três classificações: estreito, amplo e ampliado. Antibióticos com espectro de ação estreito são mais eficazes contra bactérias gram-negativas ou gram-positivas, entretanto não são eficazes contra ambos. Já os antibióticos de amplo espectro, são capazes de inibir bactérias gram-positivas e gram-negativas e também outros microrganismos. Os de espectro ampliado, afetam uma variedade maior de bactérias gram-positivas e gram-negativas se comparado aos de amplo espectro.

Os antibióticos também podem ser classificados com base no seu mecanismo de ação. Dessa forma podem ser: inibidores da síntese da parede celular, inibidores da síntese proteica, desestabilizadores da membrana citoplasmática bacteriana e inibidores da síntese de folato (FACO, 2006; NOGUEIRA *et al.*, 2017).

Antibióticos que inibem a síntese da parede celular bacteriana integram principalmente a classe dos β -lactâmicos, como as penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e também os carbapenêmicos. A parede celular bacteriana é constituída por peptidoglicanos, então esses antibióticos impedem a formação completa dos peptidoglicanos, induzindo a lise da célula bacteriana (AZEVEDO, 2014; ROSA, 2011).

A inibição da síntese de ácidos nucleicos, ocorre devido a inibição das enzimas DNA-girase e topoisomerase IV, a primeira é responsável pela introdução de superespirais negativos no DNA e a segunda por separar as moléculas-filhas de DNA, possibilitando assim sua segregação em células-filha no processo de replicação, ou seja, se os antibióticos inibirem essas duas enzimas, a síntese dos ácidos nucleicos será interferida. As quinolonas e fluoroquinonas representam a classe dos fármacos que inibem a síntese de ácidos nucleicos, por possuírem a capacidade de inibir as duas enzimas supracitadas (FACO, 2006; MACHADO *et al.*, 2020).

Os antibióticos que inibem a síntese proteica bacteriana atuam sobre os ribossomos, devido os ribossomos mitocondriais, serem estruturalmente semelhantes aos das células bacterianas; a utilização desses fármacos em altas concentrações pode prejudicar a síntese proteica mitocondrial do hospedeiro. Os macrolídeos, as oxazolinidas, as

lincosamidas, os aminoglicosídeos e as tetraciclinas são os principais representantes (BRUTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2018; FACO, 2006; ROSA, 2011).

As polimixinas são antibióticos polipeptídeos considerados como os principais fármacos desestabilizadores da membrana citoplasmática bacteriana, dos quais possuem mecanismo de ação diferente dos antibióticos utilizados comumente na prática clínica. Esses fármacos interagem com a molécula de polissacarídeo da membrana externa das bactérias gram-negativas, nessa interação cálcio e magnésio são removidos, dessa forma há um aumento na permeabilidade e liberação de componentes celulares, o que resulta na morte da célula bacteriana e desestabilização da membrana (ROSA, 2011).

O folato é uma vitamina do complexo B, obtida por meio da alimentação, que tem papel fundamental na formação e sobrevivência de células responsáveis pelo crescimento e desenvolvimento humano. O crescimento e proliferação de inúmeras espécies bacterianas depende da metabolização do seu próprio folato, pois elas não conseguem obter esse composto do meio externo. Logo, antibióticos como a sulfacetamida, sulfisoxazol, sulfanilamida, sulfadiazina e sulfametoxazol que inibem a síntese de ácido fólico, impossibilitam as bactérias de sintetizar seu próprio folato (MACHADO *et al.*, 2020).

A compreensão dos mecanismos de ação dos antibióticos e o entendimento de como as bactérias resistem ao ataque desses medicamentos, é importante para o desenvolvimento de recursos que possam potencializar a eficácia dos mesmos e também conter o crescimento de resistência bacteriana (LAXMINARAYAN *et al.*, 2013; NOGUEIRA *et al.*, 2017; YAGIELA; NEIDLE; DOWN, 2000).

3.2 Farmacologia dos antibióticos

O uso racional dos antibióticos assim como de outras classes de fármacos, precisam necessariamente levar em consideração uma dose que seja suficiente para promover efeito farmacológico, com baixa toxicidade e maior índice terapêutico, o que confere maior segurança para o medicamento. Dessa forma, não tem como descartar os parâmetros farmacocinéticos dessa classe de medicamento, nem as características fisiológicas dos pacientes, principalmente quando se tratam de crianças (BARTELINK *et al.*, 2006).

Os princípios ativos dos antibióticos, bem como de quaisquer outros medicamentos, necessitam suplantar fases mínimas, objetivando a efetividade clínica, logo necessitam ultrapassar barreiras fisiológicas, como a membrana biológica e a barreira hematoencefálica no sistema nervoso central. A barreira hematoencefálica em neonatos é

incompleta e mais permeável, o que permite a entrada de fármacos no sistema nervoso central, principalmente os que são lipossolúveis, portanto, deve-se ter cautela nas prescrições para recém-nascidos frente a suscetibilidade a esse ciclo vital (ANDRADE, 2014; MACHADO *et al.*, 2020).

Os antibióticos, assim como os demais fármacos, estão à mercê de ativação ou inativação de substâncias e para serem absorvidos pelo organismo, e posteriormente distribuídos pelo mesmo, precisam ser transportados via sistema linfático ou sanguíneo, até que cheguem à estrutura almejada. Todavia, não significa dizer que pelo simples fato desses medicamentos atingirem seu alvo, terão necessariamente efeito desejado sobre o mesmo, pois podem chegar com baixas concentrações por interferência das barreiras biológica (ANDRADE, 2014).

3.2.1 Princípios de farmacocinética e seus aspectos em crianças

A farmacocinética estuda o percurso que os medicamentos realizam no organismo após sua administração, passando pelos processos de absorção, distribuição, metabolização e eliminação (WANNMACHER; FERREIRA, 1995).

3.2.1.1 Absorção

A absorção em farmacologia, consiste em uma etapa da farmacocinética, onde o fármaco é encaminhado da sua via de administração até que chegue à corrente circulatória, exceto quando o medicamento é administrado por via intravenosa, pois é diretamente injetado na corrente sanguínea (BRUTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2018).

As moléculas dos medicamentos podem transitar pelo corpo através do fluxo de massa, onde independe da natureza química molecular, podem ter forma livre ou ligações com proteínas plasmáticas. Quanto menos ligações com proteínas plasmáticas o antibiótico apresentar, mais rápido ele será absorvido, biotransformado e excretado. A absorção pode ocorrer também por difusão, dependendo assim de fatores como lipossolubilidade e transportadores (ANDRADE, 2014; MACHADO *et al.*, 2020).

Os efeitos de um fármaco no organismo, bem como dos antibióticos, na maioria dos casos é equivalente ao nível de absorção, determinando assim a escolha da via de administração e também a dosagem. Caso o cirurgião-dentista queira prescrever uma penicilina por via oral, a melhor alternativa seria a penicilina V, ampicilina ou amoxicilina, pois esses fármacos possuem uma boa absorção por via oral, diferentemente das

benzilpenicilinas ou penicilina G, que se administradas por via oral acabam sendo inativadas pelo suco gástrico mesmo em altas concentrações (MACHADO *et al.*, 2020; YAGIELA; NEIDLE; DOWD, 2000).

O processo de absorção de um medicamento administrado por via oral em crianças, pode sofrer ação por influência de diversos fatores, como: movimentos peristálticos lentos e irregulares, o que pode aumentar o tempo de absorção dos fármacos, bem como dos antibióticos, podendo conferir toxicidade para doses usuais, todavia, o aumento significativo do peristaltismo não pode ser considerado como algo satisfatório, pois isso pode reduzir o nível de absorção dos medicamentos (LIBERATO *et al.*, 2008).

Em crianças e principalmente em recém-nascidos, o fluxo sanguíneo nos músculos esqueléticos é reduzido, dessa forma o processo de absorção dos antibióticos e de outros medicamentos que são administrados por via intramuscular pode ser afetado, devido as contrações musculares ineficientes (KEARNS *et al.*, 2003).

A motilidade intestinal e esvaziamento gástrico da criança, nos primeiros dias de vida também sofrem alteração; o esvaziamento gástrico aumenta aproximadamente 6 a 8 horas, dessa forma os medicamentos que são absorvidos primeiramente no estomago, a probabilidade é que também sejam absorvidos mais rapidamente, já os que são absorvidos no intestino delgado podem apresentar ação farmacológica retardada (KATZUNG *et al.*, 2012).

3.2.1.2 Distribuição

Depois dos fármacos serem absorvidos, bem como os antibióticos, os mesmos distribuem-se pelos tecidos do organismo até chegarem à estrutura alvo para exercer seus efeitos farmacológicos, uma porção do antibiótico liga-se com às proteínas plasmáticas, na maioria dos casos com albumina e com as globulinas, por serem mais abundante. A porção dos antibióticos que se ligam às proteínas plasmáticas perdem sua ação farmacológica, logo somente a fração livre do medicamento fica encarregado pelo efeito sobre o agente etiológico. Dessa forma, os antibióticos com elevadas ligações com proteínas são menos eficazes em relação aos que apresentam menores taxas de ligações, pois a quantidade de ligações está relacionada com a concentração dos medicamentos em sua forma livre e também com a afinidade que cada um tem com as regiões de ligação, além da quantidade de proteínas disponíveis no plasma (ANDRADE, 2014).

A distribuição dos antibióticos, assim como de outros fármacos que apresentam

altas taxas de ligações com proteínas plasmáticas, pode ser influenciada em função de mudanças em sua concentração. Em neonatos por exemplo, a concentração de proteínas totais em relação à massa corporal é de aproximadamente 11%, em 17 semanas de vida a porcentagem sobe para 11,5%, quando a criança completa 1 ano de idade essa concentração fica por volta de 15, 8%. Baixas concentrações de proteínas plasmáticas, principalmente da albumina, resulta na elevação das frações livres dos fármacos (KEARNS *et al.*, 2003; MACHADO *et al.*, 2020).

Um dos fatores mais relevantes na distribuição de um antibiótico ou de qualquer outro fármaco, está relacionado com a composição corpórea. A composição corporal dos neonatos contém cerca de 78% de água em relação ao corpo, que se divide para o meio intracelular e extracelular. Já na criança a composição é de aproximadamente 60% e no adulto 58%. Grande parte desses medicamentos são distribuídos por meio do espaço extracelular, onde o volume da água apresentado por esse setor pode determinar a concentração dos mesmos no seu sítio ativo, principalmente dos lipossolúveis; entre os três que foram citados, os neonatos são os que mais apresentam água no meio extracelular, com cerca de 45%, seguido das crianças e adultos que apresentam para o mesmo compartimento aproximadamente 27% e 17% respectivamente (KATZUNG *et al.*, 2012).

3.2.1.3 Metabolização

Após o processo de absorção e distribuição dos antibióticos, a etapa seguinte é a metabolização. A metabolização em sua maioria ocorre no fígado, porém certos medicamentos podem ocorrer também na placenta, na pele, no plasma, na mucosa intestinal e nos pulmões, só que proporções inferiores, esse processo compreende um gama de reações enzimáticas, que fazem com o que o fármaco passe a ser um outro tipo de composto, diferenciando-se do que foi inicialmente administrado, para que dessa forma o seja excretado (YAGIELA; NEIDLE; DOWD, 2000).

De acordo com Machado *et al.* (2020), certos medicamentos são excretados pelo fígado e pela parede intestinal com muita eficiência que a proporção presente na circulação sistêmica chega a ser menor do que a absorvida, isso é chamado de metabolismo de primeira passagem, que pode reduzir a biodisponibilidade do medicamento. É relevante que o cirurgião-dentista entenda a atividade dos citocromos P.450, que consiste em um grupo de enzimas encarregadas pela metabolização de boa parte dos antibióticos.

De modo geral, o metabolismo hepático é alterado em função da idade da criança.

As isoformas enzimáticas ou isoenzimas do citocromo P.450, possuem diversas formas, mas representam um grupo especializado de proteínas. Essas isoenzimas estão diretamente relacionadas com o metabolismo hepático de xenobióticos, ou seja, estão envolvidas também no sistema de defesa de substâncias químicas no organismo. Todavia, há queda no metabolismo hepático de xenobióticos principalmente nas primeiras 4 semanas de vida da criança, ou seja, ocorre uma redução significativa na quantidade de hepatócitos, conferindo assim imaturidade hepática. Portanto, certos antibióticos devem ser evitados em recém-nascidos e em crianças com carências nutricionais, uma vez que, podem resultar em episódios de toxicidade; a síndrome cinzenta, também é uma das principais complicações associadas ao uso de cloranfenicol em crianças com imaturidade hepática (KEARNS *et al.*, 2003).

3.2.1.4 Eliminação

Depois de passarem pelo processo de absorção, distribuição, metabolização, os medicamentos são excretados, em sua maioria pelo rins, pois quando ocorre o processo de metabolização os medicamentos ou seus metabólitos aumentam a afinidade com água, possibilitando assim a excreção por esse órgão, no entanto eles também podem ser eliminados, pela bile, fezes, suor, lágrimas, pulmões e também pelo leite materno, o que acaba limitando a utilização de alguns fármacos para lactantes (BRIGANTINI; MARQUES; GIMENES, 2016; DE ANDRADE, 2014; MACHADO *et al.*, 2020; VERAS; SÁ JUNIOR; CARMO, 2019; YAGIELA; NEIDLE; DOWD, 2000).

A maioria dos antibióticos também são eliminados pelos rins, todavia, quando há eliminação desses fármacos via leite materno, isso caracteriza-se como um fator limitante para utilização de determinados antibióticos em lactantes, pois pode oferecer risco à saúde da criança. As tetraciclina por exemplo, podem causar danos como hepatotoxicidade e formação óssea defeituosa, as quinolonas e fluoroquinolonas podem causar danos nas articulações, os aminoglicosídeos podem causar problemas renais e perda de audição e os anfenicóis, podem causar problemas hematológicos (ANDRADE, 2014; BRIGANTINI; MARQUES; GIMENES, 2016; VERAS; SÁ JUNIOR; CARMO, 2019).

O fluxo sanguíneo renal elevado, juntamente com a taxa de filtração glomerular e a diminuição das ligações dos medicamentos com as proteínas do plasma, faz com que os mesmos sejam excretados de maneira mais rápida. A secreção tubular como das penicilinas, é outro ponto relevante que está relacionado com a velocidade da depuração renal, mesmo quando esses medicamentos estão ligados às proteínas plasmáticas. Entretanto, os rins dos

neonatos possuem os mecanismos de depuração comprometidos, pois a maturação da função renal inicia-se na organogênese fetal e atinge e encerra somente no início da infância (KEARNS *et al.*, 2003; LIBERATO *et al.*, 2008; MACHADO *et al.*, 2020).

3.2.2 Farmacodinâmica

A farmacodinâmica estuda os mecanismos de ação e os efeitos dos medicamentos no organismo, o entendimento desses mecanismos possibilitam que o cirurgião-dentista prescrevam os antibióticos com segurança (ANDRADE, 2014).

Os antibióticos podem agir em sítios variados e resultar inúmeros efeitos, logo a ação desses medicamentos refere-se sobre a estrutura que o mesmo atuará, já o efeito, diz respeito aos resultados da ação que ocorrem quando o mesmo se relaciona com seus receptores. A intensidade do efeito de um antibiótico está diretamente relacionada sua concentração e seu tempo de prescrição, quanto maior for a concentração do mesmo, maior será a tendência dos seus efeitos (BRUTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2018; WANNMACHER; FERREIRA, 1995; YAGIELA; NEIDLE; DOWD, 2000).

Não há estudos detalhados em relação as principais diferenças dos aspectos farmacodinâmicos que comparem o paciente adulto e os pacientes pediátricos. As crianças em pleno processo de desenvolvimento, de certa forma são as mais prejudicadas, por não haver um consenso em relação a posologia para os mesmos, dessa forma os colocam em posição de vulnerabilidade frente aos efeitos indesejáveis de determinados medicamentos (LAXMINARAYAN *et al.*, 2013; NOGUEIRA *et al.*, 2017).

3.3 Aspectos gerais sobre prescrição de antibióticos em odontologia

Segundo Peedikayil *et al.* (2011) na odontologia, os antibióticos são prescritos tanto para fins profiláticos como terapêuticos, as profilaxias antibióticas na maioria dos casos objetivam a prevenção da endocardite bacteriana. Quando os antibióticos são prescritos para fins terapêuticos, objetivam tratamentos em tecidos moles ou duros, devido ao insucesso no desbridamento de infecções locais ou quando o processo infeccioso já está instalado. (BRANCO; VOLPATO; ANDRADE, 2007).

Apesar dos antibióticos serem recursos excelentes para prevenção e tratamento de infecções bacterianas, os mesmos assim como quaisquer outros fármacos devem ser prescritos de forma racional e criteriosa, pois não estão isentos de efeitos colaterais e também reações adversas. As penicilinas por exemplo, por mais que apresentem baixa toxicidade,

podem causar reações de hipersensibilidade. Já a clindamicina, que é um antibiótico muito utilizado em pacientes que apresentam reações de hipersensibilidade as penicilinas, pode causar intolerância gástrica, diarreia e disfunção hepática. Enquanto a eritromicina em altas concentrações pode ocasionar colestase hepática, náusea, vômito e irritação gástrica. Já a tetraciclina dificulta a deposição de substâncias metabólicas encarregadas pelo desenvolvimento dos dentes e ossos, podendo causar discromia dos elementos dentários e ossos defeituosos. Desse modo, todos os conhecimentos que remetem as indicações e contraindicações, posologia e também ao mecanismo de ação desses medicamentos, são indispensáveis para evitar que ocorra comprometimento do estado de saúde dos pacientes, e obtenção de melhores resultados (ASSIS; PULIDO, 2018; BATTELLINO; BENNUN, 1993; BRICKS, 2003).

De acordo com Battellino e Bennun (1993) e Soares (2015), os principais motivos para que os cirurgiões-dentistas prescrevam de forma incorreta medicamentos para crianças, versa sobre questões de cálculos de dosagem equivocados, por não ser algo padronizado e também por inexperiência dos profissionais frente à variedade de formulações farmacêuticas pediátricas.

Já Wannmacher (2005), diz que, independentemente do fator que levou o cirurgião-dentista a realizar prescrição de medicamentos de forma incorreta, isso se configura como imperícia profissional, ou seja, falta de conhecimento técnico sobre uso adequado das medicações, o que pode acarretar problemas à saúde dos pacientes. Dessa forma, os cirurgiões-dentistas precisam ampliar seus conhecimentos sobre administrações medicamentosas e suas diretrizes.

Bricks (2003), em sua revisão de literatura sobre o uso de medicamento judicioso em crianças, relata que há profissionais que prescrevem antibióticos para crianças com infecções virais na intenção de impedir que bactérias causem complicações. Todavia, ressalta que isso é uma prática que não tem eficácia e que o uso indiscriminado de antibióticos contribui para uma série de problemas de saúde para as crianças, como interferência nos diagnósticos de doenças graves causadas por bactérias, além de favorecer aumento e a disseminação de cepas bacterianas resistentes aos antibióticos. Devido a esse fator, Soares (2015), descreve que as crianças necessitam de atenção especial frente às prescrições e administrações medicamentosas, por ser o grupo mais suscetível a ação dos fármacos.

De acordo com Hart e Kariuki (1998) e Bricks (2003), o surgimento de bactérias resistentes aos antibióticos, configura-se como uma das maiores ameaças à saúde pública, sendo assim necessário conscientizar os profissionais da saúde, bem como os dentistas que

frequentemente prescrevem antibióticos para prevenção e tratamento de infecções de origem dentária em crianças

3.4 Infecções odontogênicas e prescrição de antibióticos em odontopediatria

Mello (1999) sugere que nas infecções odontogênicas em pacientes pediátricos, o tratamento deve ser priorizado se possível sem a utilização de antibióticos, deve-se lançar mão desses medicamentos somente em quadros clínicos considerados graves e quando houver comprometimento sistêmico, bem como prostração, febre e linfadenopatias. Descreve também que a penicilina é o antibiótico de primeira escolha para terapia de infecções odontogênicas em crianças devido esse medicamento apresentar menor toxicidade para o hospedeiro. A dosagem desse medicamento deve ser individualizada com base nas particularidades de cada paciente, como peso corporal, grau de severidade da infecção e também a idade dos mesmos.

Del Pozo, Soto e Troisfontaines (2006) descrevem que em casos de infecções odontogênicas onde os pacientes têm alergia a penicilina, pode-se lançar mão da clindamicina e dos macrolídeos de última geração, claritromicina e azitromicina. Já as cefalosporinas são alternativas quando há a necessidade de um espectro de ação maior. Relatam também que o metronidazol é reservado para casos com suspeita de anaeróbios e que as tetraciclina também assim como Pereira *et al.* (2013) devem ser evitadas em crianças de até oito anos de idade.

Segundo Rocha *et al.* (2017), os antibióticos mais utilizados na prática clínica para realizar o tratamento de infecções odontogênicas em crianças incluem as penicilinas (amoxicilina, amoxicilina + ácido clavulânico), os macrolídeos (eritromicina, claritromicina e azitromicina) e lincosaminas (clindamicina).

3.5 Fórmulas e regras para calcular doses de antibióticos em odontopediatria

Os cálculos das doses de antibióticos em odontopediatria utilizam como base a idade, o peso e a superfície corporal das crianças, em função da dose recomendada para os pacientes adultos, além de levar em consideração os aspectos farmacocinéticos em crianças, isso significa que a posologia para esse público deve ser individualizada. Sendo assim, as principais regras utilizadas para calcular a dose dos antibióticos em odontopediatria são: regra de Clark, regra de Low e a fórmula de Young (PEREIRA *et al.*, 2013).

Segundo Liberato *et al.* (2008), a regra de Clark, é utilizada para fazer o cálculo

da dose indicada à crianças com menos de 30 kg, essa regra também é realizada em função da dose recomendada para o paciente adulto, onde multiplica-se pelo peso da criança em kg e depois divide-se por 70 kg. Por exemplo, se a dose de amoxicilina para administração em um paciente adulto for de 1500mg/dia, de 8/8 horas, então em uma criança de 20 kg de acordo com essa regra ficaria da seguinte forma:

Tabela 1: Exemplo de aplicação da Regra de Clark

Regra de Clark
$DP = \frac{DA \times \text{peso da criança (kg)}}{70 \text{ kg}}$
1500mg (dose recomendada para adulto) x 20kg (peso da criança) = 30.000
30.000 ÷ 70 kg (número dado pela regra) = 428mg/dia, ou seja, 143mg a cada 8 horas.

Fonte: Elaborado pelo autor baseado nos trabalhos de Mello (2004) e Liberato *et al.* (2008)

DA= dose para adulto. DP= dose pediátrica

Segundo Pereira *et al.* (2013) e Mello (2004), a regra de Low, é utilizada para realizar cálculos em pacientes menores de 1 ano que não se sabe informar o peso da criança. Nesse caso é multiplicado a idade da criança em meses pela dose administrada no paciente adulto e em seguida dividido por 150. Por exemplo, como prescrever amoxicilina para um paciente de 8 meses, sabendo que a dose para adultos é de 1500mg:

Tabela 1- Exemplo de aplicação da Regra de Low

Regra de Low
$DP = \frac{\text{idade da criança (meses)} \times DA}{150}$
8 meses (idade do paciente) x 1500mg (dose para o paciente adulto) = 12.000
12.000 ÷ 150 (número dado pela regra) = 80mg/dia, ou seja, 26 mg caso tome de 8/8 horas.

Fonte: Elaborado pelo autor baseado nos trabalhos de Mello (2004) e Liberato *et al.* (2008)

DA= dose para adulto. DP= dose pediátrica

Segundo Mello (2004), a fórmula de Young, é utilizada quando for necessário

prescrever um antibiótico ou outro medicamento para pacientes de 1 a 12 anos de idade, sem saber o peso dos mesmos. Nessa fórmula deve-se multiplicar a idade da criança pela dose do medicamento recomendada para pacientes adultos, em seguida dividir o resultado pela própria idade da criança somada ao número 12. Por exemplo, se uma criança tiver 10 anos e o cirurgião-dentista almeja prescrever amoxicilina, onde a dose para adultos é de 1500 mg/dia, de 8/8h, o cálculo pela fórmula de Young ficaria da seguinte maneira:

Tabela 3 – Exemplo de aplicação da Fórmula de Young

Fórmula de Young
$DP = \frac{\text{idade da criança (anos)} \times DA}{(\text{idade da criança} + 12)}$
<p>10 (idade do paciente) x 1500mg (dose para o paciente adulto) = 15.000</p> <p>15.000 ÷ 22 (idade do paciente + 12) = 681 mg/dia, ou seja, 227mg de 8/8 horas</p>

Fonte: Elaborado pelo autor baseado nos trabalhos de Mello (2004) e Liberato *et al.* (2008)

DA= dose para adulto. DP= dose pediátrica

De acordo com Veras, Sá Junior e Carmo (2019), outra fórmula que também pode ser utilizada para calcular doses individualizadas de antibióticos levando em consideração a massa corporal da criança, é multiplicando a massa corporal das mesmas pela concentração indicada em mg/kg e depois dividir pela quantidade de vezes que deverá ser administrada no dia. Por exemplo, caso for necessário calcular a dose de amoxicilina suspensão oral de 250mg/5ml para um paciente de 20 kg, o cálculo deveria ser realizado da seguinte forma:

Tabela 4 – Cálculo da dose de amoxicilina suspensão oral 250mg/5ml

Dose de amoxicilina suspensão oral 250mg/5ml para um paciente de 20kg
$DP = \frac{\text{Peso da criança (kg)} \times \text{Concentração indicada de mg/kg}}{3 \text{ (vezes ao dia em mg/ml)}}$
$DP = \frac{20 \text{ kg} \times 30\text{mg/kg}}{3}$
<p>Dose individualizada= 200mg/ml, de 8/8 horas</p>
<ul style="list-style-type: none"> • para encontrar o volume em “ml” de cada dose, basta multiplicar a

dose individualizada por 5ml e dividir por 250mg, nesse caso seria:

$$200\text{mg} \times 5\text{ml} \div 250 = 4 \text{ ml.}$$

- Então o resultado final ficaria 200mg/4ml, de 8/8 horas.

Fonte: Elaborado pelo autor baseado no trabalho de Veras, Sá Junior e Carmo (2019)
DP= dose pediátrica

De acordo com Koren e Cohem (2003), o grande problema de cálculos baseados na idade e no peso das crianças, é que elas tendem a ser conservadoras, subestimando muitas vezes a dose ideal. Segundo os mesmos, essas regras só devem ser considerados quando o fabricante não fornecer a dose pediátrica.

3.5.1 Posologia dos principais antibióticos recomendados para o tratamento de infecções odontogênicas em odontopediatria

Amoxicilina: para crianças com mais de 3 meses de idade com até 40 kg, recomenda-se 20 a 40 mg/kg por dia, três vezes ao dia com intervalos de 8 horas, ou 25 a 45 mg/kg por dia, a cada 12 horas. Para crianças com mais de 40 kg, o recomendado seria de 250 a 500 mg a cada 8 horas. A amoxicilina por ser derivada da ampicilina tem um espectro de ação parecido, todavia, atinge maiores concentrações séricas e teciduais por apresentar melhor absorção por via oral, além disso atua sobre bactérias gram-positiva e gram-negativas (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY, 2014).

Amoxicilina + Ácido Clavulânico: crianças com mais de 3 meses de idade e que tenham até 40 kg, pode-se prescrever 25 a 45 mg/kg por dia, com dose fragmentada a cada 12 horas. Para crianças com mais de 40 kg, o recomendado é 500 a 875 mg, com intervalos de 12/12 horas. O ácido clavulânico inibe a betalactamase e também não desempenha ação antibacteriana significativas, porém quando é associado com a amoxicilina, seu espectro de ação aumenta e torna-se eficaz contra bactérias resistentes à amoxicilina. No geral, essa associação é recomendada para casos em que não obtiveram melhoras clínicas em até 48 horas depois da terapia somente com amoxicilina. Formas farmacêuticas: suspensão oral: amoxicilina 400 mg + ácido clavulânico 57 mg/ 5 ml; comprimidos: amoxicilina 500 mg + ácido clavulânico 125 mg; cápsulas: amoxicilina 500 mg + ácido clavulânico 125 mg. A dose usual diária recomendada é: 25/3,6 mg/kg/dia para infecções leves a moderadas e de 45/6,4 mg/kg/dia para terapia de infecções mais severas (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY,

2014; AMOXICILINA + CLAVULANATO DE POTÁSSIO, 2017; JAYAKARAN *et al.*, 2018).

Eritromicina: o estalato de eritromicina é a forma mais indicada para criança, por ser confiável e bem absorvido por via oral. Dessa forma, deve-se administrar por via oral com cerca de 40 a 50mg de 6/6 horas durante 7 dias. Esse fármaco dispõe relativamente de um espectro de ação amplo, sua utilização apresenta restrições devido seus efeitos adversos gastrintestinais, contudo pode ser utilizada em crianças com quadro de infecção leve ou até mesmo em pacientes que tenham alergia à amoxilina. Forma farmacêutica: suspensão oral de 125 e 250 mg/5 ml (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY, 2014).

Claritromicina: as doses da suspensão oral desse fármaco para crianças, devem ser de 15-30 mg/kg/dia de 12/12 horas, durante 7 dias, podendo se estender. Esse fármaco é análogo à eritromicina, atividade satisfatória contra bactérias anaeróbicas, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, é bem absorvido por via oral e pode ser administrada juntamente com as refeições, mas isso pode atrasar o processo de absorção desse medicamento (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY, 2014; VERDI, 2011).

Azitromicina: esse medicamento também pode ser administrado em pacientes alérgicos à penicilina, recomenda-se entre 5-12 mg/kg/dia, uma vez ao dia, ou seja, dose única em pacientes de 6 meses a 16 anos, durante 2-5 dias (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY, 2014).

As lincosaminas são antibióticos bacteriostáticos ou bactericidas, sendo isso definido por sua concentração, que desempenham atividade contra gram-positivos. Essa classe de antibiótico é representada pela lincomicina e clidamicina (BRIGANTINI; MARQUES; GIMENES, 2016).

Clindamicina: recomenda-se 8 a 20mg/kg/dia, em 8/8 (três vezes ao dia) ou de 6/6 horas (quatro vezes ao dia). Para pacientes com mais de 12 anos, prescreve-se 150 a 450mg, 4 vezes ao dia. Esse medicamento penetra muito bem o tecido ósseo, dessa forma possui indicação para tratamento de osteíte e osteomielite, além disso é bem absorvida por via ora e também pode ser uma alternativa para pacientes alérgicos às penicilinas (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY, 2014; PEEDIKAYIL *et al.*, 2011).

3.5.2 Antibióticos que devem ser evitados em odontopediatria

A administração de certos antibióticos deve ser evitada em crianças, pois podem gerar danos maiores do que os benefícios da terapia e outros que até mesmo não são capazes de combater os agentes envolvidos na etiologia de infecções odontogênicas (BAX, 2007; VERAS; SÁ JUNIOR; CARMO, 2019).

As tetraciclina devem ser evitadas em grávidas, lactantes e em crianças menores de 8 anos, por ser eliminada pelo leite, por comprometer o crescimento e desenvolvimento ósseo e pelo risco de pigmentação e hipoplasia do esmalte dentário. As quinolonas e fluoroquinolonas, devem ser evitadas também em gestantes, lactantes e em crianças, pela possível associação com efeitos adversos sobre as articulações, podendo causar artropatias. Os anfenicóis, são contraindicados devido seus efeitos colaterais serem mais graves que as infecções, podendo causar uma série de danos ao hospedeiro como anemia, neutropenia, trombocitopenia, e até mesmo aplasia de medula óssea. Já os aminoglicosídeos, são mais recomendados em casos de infecções graves, causadas por bactérias gram-negativas aeróbias. A administração desses fármacos em crianças ocorre o risco de ototoxicidade e nefrotoxicidade, ou seja, a criança pode ter perda de função auditiva e/ou vestibular e também problemas na função renal (BAX, 2007; BRIGANTINI; MARQUES; GIMENES, 2016; DEL FIOLE; MINALI, 2007; GOEL *et al.*, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2011).

4 CONCLUSÃO

Os principais antibióticos recomendados para o tratamento de infecções bacterianas em odontopediatria, pertencem a classe das penicilinas, dos macrolídeos e das lincosaminas. Sendo que o antibiótico de primeira escolha é a penicilina, todavia se o paciente for alérgico, pode-se lançar mão da eritromicina, claritromicina, azitromicina e também da clindamicina. A duração ou necessidade da terapia antibiótica dependerá do risco ou da severidade da infecção.

Já as tetraciclina, as quinolonas e fluoroquinolonas, os anfenicóis e os aminoglicosídeos consistem nas classes dos antibióticos que devem ser evitados em odontopediatria, devido aos riscos de: formação óssea defeituosa, artropatias, síndrome cinzenta e até mesmo perda de função auditiva.

As prescrições de antibióticos em odontopediatria, são calculadas por meio da regra de Clark, regra de Low e pela fórmula de Young, que baseam-se no peso, na superfície corporal ou na idade da criança, frente a terapêutica farmacológica para o paciente adulto. Devido a escassez de estudos e ensaios clínicos que provem a eficácia e a segurança dos

antibióticos em crianças, não há um consenso em relação à determinação da posologia para prescrição de antibióticos em odontopediatria.

O uso racional dos antibióticos em odontopediatria vai além dos cálculos das doses antibióticas, é necessário que os cirurgiões-dentistas tenham uma ampla compreensão do desenvolvimento biológico humano e da ontogênese dos processos farmacocinéticos.

ABSTRACT

Antibiotics are natural or synthetic compounds, capable of destroying or inhibiting bacterial growth and development, therefore, they are widely used for the prevention and treatment of bacterial infections in pediatric dentistry. In order to describe its prescribing guidelines, as well as the main drugs of this class indicated and contraindicated for administration in children, a bibliographic review of the national and international literature was carried out based on articles and works indexed in the following databases: SciELO, PubMed, MEDLINE, Academic Google and Virtual Health Library. According to information collected in the literature, antibiotic prescriptions in pediatric dentistry are based on rules and formulas given according to the weight, body surface or age of children, always taking into account consideration of the usual dose for adult patients. However, due to the scarcity of studies and clinical trials, there is still no consensus regarding the determination of antibiotic dosage in pediatric dentistry. Therefore, prescribing antibiotics to children based only on body surface area, weight or age are insufficient resources, which can put their health at risk. Thus, it is concluded that: in addition to these resources, it is necessary that dentists have a broad understanding of human biological development, as well as the pharmacological characteristics of antibiotics and the pharmacokinetic aspects of children, in order not to further expose these patients to undesirable effects of this class of drugs.

Keywords: Anti-Bacterial Agents . Pediatric Dentistry. Pharmacology. Drug Resistance, Bacterial.

Autor para correspondência:

Moisés Santos Rosa

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco, Faculdade de Odontologia, Curso de Graduação em Odontologia. Avenida Colares Moreira, 443; CEP 65075-441; São Luís, MA, Brasil. Telefone: (98) 98603-6514. E-mail: dr.moisesrosa@gmail.com

REFERÊNCIAS

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY. Useful medications for oral conditions. **Pediat Dent**, v. 37, n. 6, p. 407-414, 2014.

AMOXICILINA + CLAVULANATO DE POTÁSSIO: Pó para suspensão:. Responsável técnico Alberto Jorge Garcia Guimarães. São Paulo : Biosintética Farmacêutica Ltda, 1 bula de remédio, 2017.

ANDRADE, Eduardo Dias *et al.* Farmacologia, anestesiologia e terapêutica em odontologia. **Serie Abeno. Odontologia essencial. Parte básica**, 2013.

ASSIS, Itamara Ianes de; PULIDO, Laylla Leandra. Indicação de profilaxia antibiótica na odontopediatria. 2018.

AZEVEDO, Sílvia Marisa Moreira. **Farmacologia dos Antibióticos Beta-lactâmicos**. Tese de Doutorado. [sn]. 2014.

BARTELINK, I. H. *et al.* Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. **Clinical pharmacokinetics**, vol. 45,11, 2006.

BATTELLINO, Luis Jose; BENNUN, Fernando Ruben. Nivel de información y conducta farmacoterapéutica de los odontólogos, 1990. **Revista de saúde pública**, v. 27, p. 291-299, 1993.

BAX, Richard. Development of a twice daily dosing regimen of amoxicillin/clavulanate. **International journal of antimicrobial agents**, v. 30, p. 118-121, 2007.

BRANCO, Filipe Polese; VOLPATO, Maria Cristina; ANDRADE, Eduardo Dias de. Profilaxia da endocardite bacteriana na clínica odontológica—o que mudou nos últimos anos. **Rev Periodontia**, v. 17, n. 3, p. 23-9, 2007.

BRICKS, Lucia Ferro. Uso judicioso de medicamentos em crianças. **Jornal de Pediatria**, v. 79, p. S107-S114, 2003.

BRIGANTINI, LETÍCIA CRISTINA; MARQUES, GISELA JANAÍNA; GIMENES, MARINA. Antibióticos em odontologia. **REVISTA UNINGÁ**, v. 49, n. 1, 2016.

BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce; KNOLLMANN, Björn C. (Ed.). **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. New York, NY, USA:: McGraw-Hill Education, 2018.

DE ANDRADE, Eduardo Dias. **Terapêutica medicamentosa em odontologia**. Artes Médicas Editora, 2014.

DEL FIOLE, Fernando de Sá; MINALI, Bruna Larizzatti. Uso de antibióticos durante a amamentação. **Revista Brasileira de Medicina (Rio de Janeiro)**, v. 64, n. 5, p. 208-12, 2007.

DEL POZO, Paloma Planells; SOTO, M^a José Barra; TROISFONTAINES, Eva Santa Eulalia. Antibiotic prophylaxis in pediatric odontology. An update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, v. 11, p. E352-7, 2006.

FACO, Eduardo Francisco de Souza. *Terapêutica medicamentosa em odontologia: antibióticos*. 2006.

FERNANDES, Gyovanna Vieira *et al.* USO DE ANTIBIÓTICOS EM TRATAMENTOS ODONTOPEDIÁTRICOS. **Facit Business and Technology Journal**, v. 1, n. 25, 2021.

GOEL, Dhirja *et al.* Antibiotic prescriptions in pediatric dentistry: A review. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, v. 9, n. 2, p. 473, 2020.

HART, C.A.; KARIUKI, S. Antimicrobial resistance in developing countries. *Bmj*, v. 317, n. 7159, p. 647-650, 1998.

JAYAKARAN, Trophimus Gnanabagyan *et al.* Antibióticos e seu uso em odontopediatria: uma revisão. **Int J Appl Dent Sci**, v. 4, p. 310-4, 2018.

KATZUNG, Bertam G. *et al.* **Farmacología básica y clínica**. McGraw Hill Educación, 2012.

KEARNS, G. L. *et al.* Developmental pharmacology drug disposition, action, and therapy in infants and children. **The New England journal of medicine**, vol. 349, 12, 2003.

KOREN, G.; COHEM, M. S. Aspectos especiais da farmacologia perinatal e pediátrica. **Katzung BG, Farmacologia básica & clínica. 8a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan**, p. 889-98, 2003.

LAXMINARAYAN, Ramanan *et al.* Antibiotic resistance—the need for global solutions. **The Lancet infectious diseases**, v. 13, n. 12, p. 1057-1098, 2013.

LIBERATO, Eryck *et al.* *Fármacos em crianças*. 2008.

MACHADO, Olga Vale Oliveira *et al.* Antimicrobianos: revisão geral para graduandos e generalistas. In: MACHADO, Olga Vale Oliveira *et al.* **Antimicrobianos: revisão geral para graduandos e generalistas**. Fortaleza: Gráfica e Editora Lcr, p. 16-174, 2020.

MELLO, E. D. Prescrição de medicamentos em odontopediatria. **Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia clínica para dentistas. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan**, p. 274-80, 1999.

MELLO, E.D.; Prescrição de medicamentos em pediatria. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan**, p. 942-8, 2004.

NOGUEIRA, Hadison Santos *et al.* Antibacterianos: principais classes, mecanismos de ação e resistência. **Unimontes Científica**, v. 18, n. 2, p. 96-108, 2017.

OLIVEIRA, I. L. M. *et al.* Antimicrobianos de uso odontológico: informação para uma boa prática. *Odontol. Clín.- Cient.*, Recife, v. 10, n. 3, p. 217-220, 2011.

PEEDIKAYIL, F. C. *et al.* Antibiotics: Use and misuse in pediatric dentistry. **Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry**, v. 29, n. 4, p. 282, 2011.

PEREIRA, A. C. *et al.* Prescrição medicamentosa em odontopediatria. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 38, n. 4, p. 256-262, 2013.

ROCHA, R.G. *et al.* Terapêutica medicamentosa em odontopediatria. In: Guedes-Pinto A.C. *Odontopediatria*. 9ed. Rio de Janeiro: Santos, P. 721-38, 2017.

RODRIGUEZ, William; ROBERTS, Rosemary; MURPHY, Dianne. Adverse drug events in children: the US Food and Drug Administration perspective. **Current therapeutic research**, v. 62, n. 10, p. 711-723, 2001.

ROSA, J. L. N. Antibióticos, bases, conceitos e fundamentos essenciais para o profissional de saúde. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, novembro, 2011.

SANTOS, Djanilson Barbosa dos; COELHO, Helena Lutécia Luna. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 4, n. 4, p. 341-349, 2004.

SILVA, Penildon. *Farmacologia*. **Guanabara koogan**, 2002.

SOARES, Raiza Querrer. *Uso racional de medicamentos em odontopediatria*. 2015.

VERAS, Rafael Oliveira; JUNIOR, Samuel de Castro Sá; DO CARMO, Cadidja Dayane Sousa. Antibiotic Therapy in Pediatric Dentistry: Update for Dentistry. **Rev. Bras. Odontol**, v. 76, p. e1711, 2019.

VERDI, Dayana Cristina. *Protocolo medicamentoso em odontopediatria*. 2011.

WALSH, Christopher *et al.* Antibiotics: actions, origins, resistance. American Society for Microbiology (ASM), 2003.

WANNMACHER, Lenita. Erros: evitar o evitável. *Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados*, v. 2, n. 7, p. 1-6, 2005.

WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, Maria Beatriz Cardoso. *Farmacologia clínica para dentistas*. In: **Farmacologia clínica para dentistas**, p. 222-222, 1995.

YAGIELA, John A.; NEIDLE, Enid A.; DOWD, Frank J. *Farmacologia e terapêutica para dentistas*. In: **Farmacologia e terapêutica para dentistas**, p. 717-717, 2000.