



**FLÁVIA ENDSFELDZ TEIXEIRA**

**Terapêutica antimicrobiana em infecções de cabeça e  
pescoço: uma análise integrativa.**

**Araçatuba – SP  
2026**

**FLÁVIA ENDSFELDZ TEIXEIRA**

**Terapêutica antimicrobiana em infecções de cabeça e  
pescoço: uma análise integrativa.**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Faculdade de Odontologia  
de Araçatuba da Universidade Estadual  
Paulista (UNESP), como parte dos  
requisitos para obtenção do título de  
Cirurgião-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Elerson Gaetti Jardim  
Júnior

**Araçatuba – SP  
2026**

“Dedico este trabalho aos meus pais e a  
todos aqueles que amo.”

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida, pelo amparo, por me sustentar nos momentos de dificuldade, iluminar meus caminhos, conceder força, coragem e perseverança para chegar até aqui e por tudo o que vivi e aprendi ao longo desta jornada.

À minha mãe, Paula, pelo amor, pela dedicação, pelo cuidado, pelo apoio financeiro e por todos os esforços realizados para que eu pudesse seguir meus estudos. Sua presença e incentivo foram fundamentais para a concretização deste sonho.

Ao meu pai, Ivan, “*in memoriam*”, pelo amor, pelo carinho e pelos ensinamentos que contribuíram para minha formação pessoal e profissional. Embora sua ausência seja profundamente sentida, sua influência permanece presente nos valores que carrego e na pessoa que me tornei.

À minha irmã, Leticia, ao meu cunhado, Rafael, e à minha sobrinha, Bianca, pelo carinho, incentivo e cuidado nos momentos em que mais precisei.

Aos meus avós, Eroni, “*in memoriam*”, e Eliseo, por todo o amor, apoio, orações, amparo e ensinamentos ao longo da minha vida, contribuindo para a formação da pessoa que sou hoje.

À minha avó, Doraci, pela amizade, pela torcida, pelo incentivo e pela companhia durante toda essa trajetória.

Ao meu padrasto, Rogério, pela amizade, pela paciência, pelo cuidado e por estar sempre disposto a ajudar quando necessário.

À minha madrinha, Eva, “*in memoriam*”, pelos conselhos, orações, ensinamentos, amizade e carinho, sempre me auxiliando nos momentos em que precisei.

Ao meu orientador, Elerson, por acreditar em mim, pela amizade, pelo incentivo, pela paciência, pelos ensinamentos compartilhados e pela valiosa orientação durante o desenvolvimento deste trabalho. Sua contribuição foi essencial para meu crescimento pessoal, acadêmico e científico.

Aos professores da graduação, que, ao longo desses anos, transmitiram conhecimentos, experiências e valores fundamentais para minha formação

profissional.

Aos colegas e amigos que compartilharam comigo os desafios, aprendizados e conquistas desta caminhada, meu agradecimento pelo companheirismo, pelas palavras de incentivo e pelos momentos de apoio que tornaram essa trajetória mais leve.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que fizeram parte desta etapa da minha vida. Cada encontro, aprendizado e desafio contribuíram para minha formação não apenas como profissional, mas também como ser humano. A conclusão deste trabalho representa muito mais do que o encerramento de um ciclo acadêmico; representa a superação de obstáculos, o amadurecimento pessoal e a realização de um sonho construído com esforço, dedicação e esperança.

*Nós não precisamos de muita coisa.  
Só precisamos uns dos outros... e  
de sonhos.”*

Oscar Wilde

## RESUMO

TEIXEIRA, F. E. **Terapêutica antimicrobiana em infecções de cabeça e pescoço: uma análise integrativa.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2026.

As infecções de cabeça e pescoço, em particular as de origem odontogênica, estão intimamente associadas à uma microbiota complexa e de natureza mista, com amplo predomínio de microrganismos anaeróbios obrigatórios, por vezes resistentes a muitos agentes antimicrobianos. Como a realização de cultura e antibiograma não constitui procedimento de rotina na absoluta maioria dos laboratórios de análises clínicas no país, o cirurgião-dentista deve contar apenas com o seu conhecimento sobre a etiologia desses processos sépticos e com dados da literatura científica para a escolha da terapêutica. O objetivo deste estudo foi discutir, por meio de pesquisa bibliográfica integrativa, o papel da terapêutica antimicrobiana em Odontologia, buscando reforçar os aspectos relativos à seleção dos diferentes agentes antimicrobianos e seus efeitos sobre a fisiologia microbiana e resistência a drogas. O período de revisão da literatura foi de 1980 a 2026, através de consulta às bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (Medline/PubMed)*; *Scientific Electronic Library Online (SCIELO)*, *SCOPUS-Elsevier*, Bibliografia Brasileira de Odontologia BBO, Biblioteca Virtual em Saúde-Bireme BVS e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Artigos adicionais de reconhecido impacto ou capazes de aprofundar o entendimento sobre os itens pesquisados, fora do período amostral, foram incluídos para a compreensão da problemática em questão. A análise da literatura evidenciou a precariedade dos critérios para a prescrição de antibióticos em Odontologia e a sobre-exposição dos pacientes a esses fármacos, principalmente em casos de profilaxia.

**Palavras-chave:** abscesso, infecção focal dentária, celulite orbitária, angina de Ludwig e anti-infeccioso; periodontite; periodontite periapical, antibioticoprofilaxia.

## ABSTRACT

TEIXEIRA, F. E. **Antimicrobial therapy for head and neck infections: an integrative review**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2026.

Head and neck infections, particularly those of odontogenic origin, are closely associated with a complex, mixed microbiota dominated by obligate anaerobes, which are often resistant to many antimicrobial agents. Since culture and susceptibility testing are not routine procedures in most clinical laboratories in the country, dental surgeons must rely solely on their knowledge of the etiology of these septic processes and on scientific literature when selecting a treatment regimen. This study aimed to discuss, through an integrative literature review, the role of antimicrobial therapy in dentistry, focusing on the selection of various antimicrobial agents and their effects on microbial physiology and drug resistance. The literature review covered the period from 1980 to 2026, utilizing databases such as Medline/PubMed, SciELO, Scopus-Elsevier, BBO (Brazilian Bibliography of Dentistry), BVS (Virtual Health Library/Bireme), and LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature). Additional articles of significant impact or those offering deeper insight into the topics — even if published outside the specified timeframe— were included to facilitate a comprehensive understanding of the issue. The literature analysis highlighted the inadequacy of criteria for prescribing antibiotics in dentistry and the overexposure of patients to these drugs, particularly in cases involving prophylaxis.

**Keywords:**. abscess; focal infection, dental; orbital cellulitis; Ludwig's angina; anti-infective agents; periodontitis; periapical periodontitis; drug resistance, bacterial; antibiotic prophylaxis.

## **LISTA DE TABELAS**

|                                                                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 -Fatores de risco para o desenvolvimento de endocardite infecciosa em pacientes submetidos a atendimento odontológico segundo os principais grupos de trabalho. | 68 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                 |                                                                      |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------|
| AAOS            | American Acedemy of Orthopedic Surgeons                              |
| ADA             | American Dental Association                                          |
| AHA             | American Heart Association                                           |
| ampC            | $\beta$ -lactamase de <i>Enterobacteriaceae</i>                      |
| CDC             | Center for Disease Control and Prevention                            |
| CID             | Classificação internacional de Doenças                               |
| CIM             | Concentração inibitória mínima                                       |
| dL              | Decilitro                                                            |
| ESBL            | $\beta$ -lactamase de espectro estendido                             |
| ESC             | European Society of Cardiology                                       |
| et al.          | Colaboradores                                                        |
| EV              | Endovenosa                                                           |
| g               | Gramma                                                               |
| h               | Hora                                                                 |
| IgE             | Imunoglobulina E                                                     |
| IM              | Intramuscular                                                        |
| JCS             | Japanese Circulation Society                                         |
| Kg              | Quilograma ( $10^3$ gramas)                                          |
| L               | Litro                                                                |
| LT <sub>4</sub> | linfócito auxiliar possuidor da proteína “cluster differentiation 4” |
| mg              | Miligrama ( $10^{-3}$ grama)                                         |
| mL              | Mililitro ( $10^{-3}$ litro)                                         |
| mm              | Milímetro ( $10^{-3}$ metro)                                         |
| mm <sup>3</sup> | Milímetro cúbico                                                     |
| mRNA            | Ácido ribonucleico mensageiro                                        |
| NICE            | National Institute for Health and Care Excellence                    |
| PBP             | Penicillin binding protein                                           |
| PLP             | Proteína de Ligação da Penicilina                                    |
| sp.             | Refere-se a gênero de organismo vivo                                 |

|            |                                                                         |
|------------|-------------------------------------------------------------------------|
| spp.       | Referência às diversas espécies de determinado gênero de organismo vivo |
| <i>tet</i> | Tetracycline resistance gene                                            |
| VO         | Via oral                                                                |

## SUMÁRIO

|                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 INTRODUÇÃO                                                                                                                     | 13 |
| 2 PROPOSIÇÃO                                                                                                                     | 15 |
| 3 MATERIAIS E MÉTODOS                                                                                                            | 15 |
| 4 REVISÃO E DISCUSSÃO DA LITERATURA                                                                                              | 17 |
| 4.1 Aspectos microbiológicos das infecções de cabeça e pescoço                                                                   | 17 |
| 4.2. Principais antibióticos e quimioterápicos com atividade antibacteriana                                                      | 21 |
| 4.2.1. $\beta$ -Lactâmicos                                                                                                       | 23 |
| 4.2.1.1. Penicilinas                                                                                                             | 24 |
| 4.2.1.2. Cefalosporinas                                                                                                          | 31 |
| 4.2.1.3. Inibidores de $\beta$ -lactamases                                                                                       | 33 |
| 4.2.1.4. Carbapenêmicos                                                                                                          | 34 |
| 4.2.2. Tetraciclinas                                                                                                             | 36 |
| 4.2.3. Macrolídeos                                                                                                               | 37 |
| 4.2.4. Clindamicina                                                                                                              | 38 |
| 4.2.5. Metronidazol                                                                                                              | 40 |
| 4.2.6. Fluoroquinolonas                                                                                                          | 43 |
| 4.2.7. Vancomicina                                                                                                               | 45 |
| 4.2.8. Aminoglicosídeos                                                                                                          | 45 |
| 4.3. Principais modificações na susceptibilidade a antimicrobianos                                                               | 46 |
| 4.4. Antimicrobianos utilizados no tratamento de infecções específicas                                                           | 47 |
| 4.5. Cuidados adicionais no tratamento das infecções de cabeça e pescoço                                                         | 60 |
| 4.6. Prevenção da disseminação de focos de infecção e de<br>microrganismos bucais: antibioticoterapia profilática em odontologia | 62 |
| 4.6.1. Requisitos para profilaxia                                                                                                | 62 |
| 4.6.2. Profilaxia para endocardite                                                                                               | 63 |
| 4.6.3. Profilaxia de próteses ortopédicas                                                                                        | 69 |
| 4.6.4. Profilaxia em cirurgia, traumatologia e áreas afins                                                                       | 72 |
| 4.6.5. Problemas com antibioticoterapia profilática                                                                              | 77 |
| 5 CONCLUSÕES                                                                                                                     | 79 |
| REFERÊNCIAS                                                                                                                      | 80 |

## 1 INTRODUÇÃO

O primeiro registro fóssil de óbito provocado por infecção odontogênica remonta há 2 milhões de anos (Towle; Irish, 2019) e até recentemente essas infecções estavam entre as 10 principais causas de morte em algumas sociedades pré-industriais (Clarke, 1999).

Está bastante claro, nesse primeiro quartel do século XXI, que o tratamento das infecções de cabeça e pescoço, em particular as de origem odontogênica, reside na associação de diagnóstico clínico e por imagem, eliminação da causa ou foco de infecção e cobertura antimicrobiana adequada, particularmente em quadros mais graves ou em pacientes mais susceptíveis à instalação ou disseminação de enfermidades infecciosas e suas complicações (Finegold; Rosenblatt, 1973; Holmes; Pellecchia, 2016; Upadhyay *et al.*, 2012). Por vezes consideradas como infecções moderadas, ligadas a microrganismos com baixa virulência (Olsen; Dahlen, 2004), esses quadros odontogênicos podem se disseminar para o interior de espaços profundos de cabeça e pescoço e levar o paciente à septicemia e óbito (Abdullah *et al.*, 2024).

Sem a eliminação da causa, a persistência da infecção é inevitável e as drogas antimicrobianas não atuam adequadamente no interior dos biofilmes presentes nas áreas bucais envolvidas em abscessos periapicais, periodontites, abscessos periodontais e celulites na região de cabeça e pescoço (Patel, 2005; Socransky; Haffajee, 2002; Tanner; Stillman, 1993; Teoh *et al.*, 2021), tanto por peculiaridades estruturais dos biofilmes, que limitam sua permeabilidade, quanto por modificações fisiológicas que acometem os principais grupos microbianos no interior dessas estruturas, aumentando a resistência a drogas em mais de 100 vezes o que se verificaria em estado planctônico (Mah; Otoole., 2001; Patel, 2005; Sedlacek; Walker, 2007; Socransky; Haffajee, 2002).

Por outro lado, os microrganismos ligados às infecções de cabeça e pescoço encontram-se em comunidades complexas e populações extremamente elevadas (Jiao *et al.*, 2019; Levi; Eusterman, 2011), de forma que intervenções cirúrgicas mais relevantes devem receber a cobertura de antibióticos com espectro de ação adequado, sob pena de colaborar para a disseminação e agravamento do processo séptico (Holmes; Pellecchia, 2016; Upadhyay *et al.*, 2012).

O tratamento das infecções orofaciais, em particular as de caráter agudo, depende essencialmente da precoce drenagem cirúrgica ou endodôntica do conteúdo purulento (dependendo da extensão e localização da lesão), antibioticoterapia intensa para os quadros mais agressivos e de risco de disseminação, reidratação do paciente e a eliminação do foco de infecção, através de tratamento conservador ou exodontia (Flynn *et al.*, 2003; Flynn *et al.*, 2006; Qu *et al.*, 2018; Weise *et al.*, 2019), cabendo o debridamento tecidual para os quadros em que há tecido necrótico, material exógeno, gás e sinais de infecções essencialmente anaeróbias (Brook, 2007; Finegold; Rosenblatt, 1973; Jesman *et al.*, 2011). A necessidade de drenagem cirúrgica ou endodôntica de conteúdo purulento ainda se soma ao imperativo da eliminação de tecido necrótico, tão frequente nas infecções anaeróbias mistas, como as de origem odontogênica, que limitam a penetração da droga antimicrobiana (Brook, 2007; Finegold; Rosenblatt, 1973).

O atendimento clínico desses quadros deve ser rápido e resolutivo, pois disso depende a resposta ao tratamento (Brook, 2007; Weise *et al.*, 2019). Pode-se colocar que a drenagem de coleções purulentas e o debridamento de tecidos infectados, total ou parcialmente desprovidos de vitalidade (Lana *et al.*, 2001), acaba por reduzir a compressão das áreas circunjacentes, o que reduz bacteremia, elimina obstruções, além de permitir melhor contato com o oxigênio dos tecidos adjacentes e do sangue, o que constitui um dos principais objetivos da intervenção clínica (Brook, 2007; Qu *et al.*, 2018).

A complexidade da microbiota associada às infecções de cabeça e pescoço, particularmente aquelas de origem odontogênica (Alavi *et al.*, 2025; Tanner; Stillman, 1993), bem como as dificuldades técnicas do seu tratamento, acabam por acrescentar novos elementos que devem ser considerados na seleção de agentes antimicrobianos para a terapia efetiva dessas enfermidades. A natureza anaeróbia da grande maioria dos microrganismos envolvidos ainda inviabiliza, para a maioria dos centros hospitalares, a possibilidade da realização de cultura e antibiograma, que poderiam direcionar de forma mais adequada o tratamento, que passa a depender basicamente da seleção empírica de fármacos e da realização adequada dos procedimentos técnicos pertinentes.

## **2 PROPOSIÇÃO**

O objetivo deste estudo foi discutir, por meio de pesquisa bibliográfica integrativa, o papel da terapêutica antimicrobiana no tratamento das infecções de cabeça e pescoço, bem como a disseminação desses processos sépticos, buscando reforçar os aspectos relativos a seleção dos diferentes agentes antimicrobianos e seus efeitos sobre a fisiologia microbiana e do hospedeiro, bem como seus impactos sobre diferentes infecções de cabeça e pescoço e possível papel na seleção de microrganismos multirresistentes.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

No levantamento dos artigos na literatura pertinente, realizaram-se buscas junto às seguintes bases de dados (Souza *et al.*, 2010): *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (Medline/PubMed)*; *Scientific Electronic Library Online (SCIELO)*; *SCOPUS-Elsevier*, *Bibliografia Brasileira de Odontologia BBO*; *Biblioteca Virtual em Saúde-Bireme BVS*; *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*.

Empregaram-se os seguintes descritores em português: abscesso, infecção focal dentária, celulite orbitária, angina de Ludwig, anti-infeccioso; periodontite; periodontite periapical, antibioticoprofilaxia; e, em inglês, abscess; focal infection, dental; orbital cellulitis; Ludwig's angina; anti-infective agents; periodontitis; periapical periodontitis; drug resistance, bacterial; antibiotic prophylaxis.

O período amostral se estendeu de 1980 a 2026. Artigos de reconhecido impacto ou capazes de aprofundar o entendimento sobre um dos itens pesquisados, fora do período amostral, foram incluídos para a compreensão da problemática da microbiologia e farmacologia envolvidas no tratamento das infecções de cabeça e pescoço.

Foram incluídos os artigos que abordaram a susceptibilidade dos principais microrganismos bucais aos antimicrobianos, etiologia dos processos sépticos, indicação de antibióticos no tratamento dessas infecções e na prevenção da disseminação local ou sistêmica dos agentes infecciosos, indicação de agentes antimicrobianos e resistência bacteriana a esses fármacos.

## 4. REVISÃO E DISCUSSÃO DA LITERATURA

### 4.1 Aspectos microbiológicos das infecções de cabeça e pescoço.

A microbiota bucal apresenta a segunda maior diversidade biológica no corpo humano, onde mais de 700 táxons diferentes podem ser detectados e menos de 1% desse total é rotineiramente cultivado nas infecções de cabeça e pescoço, revelando o caráter anfibiótico dessas comunidades microbianas (Brinig *et al.*, 2003; Glavina *et al.*, 2026; Levi; Eusterman, 2011; Sutter, 1984).

A etiologia das infecções de cabeça e pescoço irá depender essencialmente da fonte de infecção detectada, a qual pode ser ou não de origem odontogênica (Levi; Eusterman, 2011). As infecções não odontogênicas não possuem relação com os biofilmes microbianos dentais e podem ter a participação de quaisquer grupos microbianos, incluindo-se aqui os patógenos ligados às infecções sexualmente transmissíveis, infecções cutâneas, infecções fúngicas, além daquelas advindas de traumas mecânicos, queimaduras e injúrias químicas (Levi; Eusterman, 2011; Mittal *et al.*, 2026; Sulaiman *et al.*, 2020), de forma que discutir seu tratamento está além do escopo desse estudo.

Se odontogênica em origem, pode-se inferir que a composição microbiana da infecção será mista, refletindo a composição do biofilme supragengival ou subgengival próximos (Brook, 2016; Levi; Eusterman, 2011; Sobottka *et al.*, 2012; Sutter, 1984). Caso a infecção de cabeça e pescoço não tenha relação com os elementos dentais ou com os tecidos periodontais, provavelmente se estabeleceu em função de traumas ou ligada a outros quadros infecciosos, como enfermidades cutâneas ou disseminadas por via hematogênica em direção aos espaços entre as fáscias musculares, tecidos moles de cabeça e pescoço, ou seios ósseos (Mittal *et al.*, 2026).

Aas infecções de cabeça e pescoço de origem odontogênica quase sempre estão ligadas a quadros periodontais ou periapicais, com intenso predomínio de microrganismos anaeróbios obrigatórios, capazes, em sua ampla maioria, de obter energia e nutrientes essenciais a partir das estruturas proteicas periodontais, com pronunciada liberação de compostos de odor pútrido característico, derivados da fermentação de aminoácidos, como o sulfeto de hidrogênio e as metil-mercaptanas, compostos que além de tóxicos dificultam o processo de reparo (Fabricius *et al.*, 2006;

Finegold; Rosenblatt, 1973; Ito *et al.*, 2023; Newman, 1984; Sutter, 1984; Yoshida *et al.*, 2009).

Esses microrganismos são, em sua maioria, Gram-negativos, apresentando parede celular contendo lipopolissacarídeos biologicamente muito ativos (Martinho *et al.*, 2016; Zenobia; Darveau, 2022), capazes de induzir pirexia, citotoxicidade direta, intensa liberação de mediadores inflamatórios e, por conseguinte, produzir quadros clínicos exuberantes, como ocorre nas celulites e demais quadros infecciosos agudos (Brook, 2007; Duerden, 1994; Schmid *et al.*, 2026). Esses agentes ainda mostram parede celular pouco permeável às drogas antimicrobianas hidrossolúveis, incluindo aí os antibióticos, como os  $\beta$ -lactâmicos (Gaetti-Jardim *et al.*, 2010; Miller, 2016).

Aspecto relevante da virulência entre os anaeróbios reside em sua notável capacidade de estabelecer vínculos sinérgicos com outros microrganismos, notadamente anaeróbios facultativos e microaerófilos (Agani *et al.*, 2003; Brook, 2007; Olsen; Dahlen, 2004), que acabam criando microambientes no interior do biofilme ou dos tecidos acometidos (Olsen; Dahlen, 2004). Para exemplificar, os membros capsulados dos gêneros *Prevotella* e *Porphyromonas* apenas o fazem como resultado de complexas interações no ambiente do biofilme subgingival e essa capacidade reduz a detecção desses patógenos e sua subsequente fagocitose por células do sistema mononuclear fagocitário (Brook, 1985; Hofstad, 1989).

Deve-se destacar, também, a capacidade de muitos anaeróbios de boca produzirem diversas adesinas, apresentarem intensa capacidade de coagregação e adesão celular, expressarem enzimas proteolíticas capazes de afetar a resposta imune humoral do hospedeiro, além de degradar colágeno e outras proteínas da matriz do tecido conjuntivo, bem como hialuronidases, fibrinolisinases e enzimas capazes de reduzir o efeito de radicais oxidativos no interior de células fagocitárias, como a catalase e outras peroxidases e a superóxido dismutase (Duerden, 1994; Hofstad, 1989; Olsen; Dahlen, 2004; Tanner; Stillman, 1993).

A produção de enzimas hidrolíticas capazes de degradar antibióticos  $\beta$ -lactâmicos também pode ser considerada um importante fator de virulência desse grupo de microrganismos (Brook, 2007; Dupin *et al.*, 2015; Fosse *et al.*, 1999; Nyfors *et al.*, 1999; Schmid *et al.*, 2026), tornando-os muito menos susceptíveis aos antibióticos e quimioterápicos com atividade antimicrobiana mais utilizados em Odontologia, como a cefalexina e a amoxicilina. Dentre os principais microrganismos

produtores dessas enzimas na microbiota bucal destacam-se os gêneros *Prevotella*, *Capnocytophaga*, *Fusobacterium* (Dupin *et al.*, 2015; Nyfors *et al.*, 1999) e *Veillonella* (Kalali *et al.*, 2022), que também compõem parcela significativa da microbiota associada aos quadros infecciosos periodontais e peri-implantes (Ardila *et al.*, 2010; Brinig *et al.*, 2003; Hajishengalis *et al.*, 2012; Kensara *et al.*, 2024; Tanner; Stillman, 1993)

Na maioria dos casos em que anaeróbios obrigatórios são considerados uma parcela menos significativa da microbiota isolada de infecções odontogênicas, verifica-se que, na prática, limitações técnicas ocorreram no isolamento e identificação dos principais agentes etiológicos ou verificou-se o efeito inibidor de antimicrobianos sobre o isolamento dos patógenos (Brook, 2007; Brook, 2016; Finegold; Rosenblatt, 1973; Nathani *et al.*, 2026; Schmid *et al.*, 2026; Sutter, 1984), de forma que a participação de anaeróbios nesses quadros sépticos é a ocorrência mais subnotificada na microbiologia clínica (Finegold; Rosenblatt, 1973). O predomínio de microrganismos Gram-positivos nessas infecções, como os gêneros *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Aerococcus* e a relativa ausência de crescimento de bactérias anaeróbias comuns em boca (Gómez-Arámbula *et al.*, 2015; Paula; Zancopé, 2024) traduz a realização de métodos inadequados de coleta e processamento de amostras

Dentre os principais microrganismos associados a essas infecções destacam-se os gêneros *Parvimonas*, *Peptostreptococcus* e *Eubacterium*, cocos e bastonetes Gram-positivos, *Treponema*, *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Veillonella*, *Eikenella*, *Selenomonas*, *Tannerella*, *Fusobacterium* e *Prevotella*, frequentemente associados a infecções dos tecidos periodontais laterais e apicais, bem como endodônticas (Alavi *et al.*, 2025; Brook, 2003; Bujaldón *et al.*, 2026; Finegold; Rosenblatt, 1973; Hajishengallis; Jousimies-Somer; Summanen, 2002; Lamont *et al.*, 2023; Hull; Chow, 2005; Rosland *et al.*, 2026; SOCRANSKY *et al.*, 1998; Tanner; Stillman, 1993). Outros grupos, como os estreptococos, bem como as espécies *Actinomyces oris*, e *Rothia dentocariosa* teriam relação com saúde periodontal (Rosland *et al.*, 2026) mas podem criar condições favoráveis aos microrganismos anaeróbios obrigatórios associados às infecções de cabeça e pescoço de origem odontogênica (Schmid *et al.*, 2026).

A participação de microrganismos anaeróbios, principalmente os Gram-negativos proteolíticos (Olsen; Dahlen, 2004), em infecções de cabeça e pescoço de origem odontogênica, é particularmente relevante em casos nos quais tecido

necrótico, pus, presença de gás nos tecidos, pouco ou nenhum comprometimento muscular e corpos estranhos podem ser detectados, além de ausência de crescimento bacteriano a partir de técnicas convencionais, sendo essas as características básicas, fundamentais de infecções por anoxibiontes (Brook, 2007; Finegold; Rosenblatt, 1973). Na maioria desses casos, observa-se a presença de sistema de canais contaminados ou o envolvimento dos tecidos periodontais laterais e apicais, que podem também se converter em fonte de bacteremia (Finegold; Rosenblatt, 1973; Tanner; Stillman, 1993; Termine *et al.*, 2009). Mesmo a saliva, exposta a ambientes mais oxidados, possui uma contaminação que é essencialmente anaeróbia, onde a proporção entre anaeróbios/não anaeróbios varia de 10:1 a 100:1, podendo atingir até  $10^9$  unidades formadoras de colônia/mL (Brook, 1985; Brook, 2007; Sutter, 1984).

Em pacientes com doenças debilitantes como comorbidades, a etiologia das infecções de cabeça e pescoço pode envolver a participação de linhagens de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina e bastonetes Gram-negativos anaeróbios facultativos (Epstein, 2007), como as famílias *Enterobacteriaceae* e *Morganellaceae*, que também carregam numerosos marcadores de resistência a antimicrobianos (Hull; Chow, 2005) e seu tratamento medicamentoso e cirúrgico deve contemplar essa possibilidade, o que eleva bastante a complexidade dos casos (Levi; Eusterman, 2011).

A composição da microbiota associada às infecções odontogênicas foi discutida em extensa revisão sistemática da literatura por Schmid *et al.* (2026), a partir de estudos que, no conjunto, envolveram aproximadamente 21.000 pacientes, evidenciando a elevada participação de anaeróbios na microbiota e presença de padrões bastante variáveis de susceptibilidade a drogas antimicrobianas, com maior ocorrência de linhagens bacterianas multirresistentes em pacientes sob atendimento hospitalar. Os autores ainda mostraram níveis bastante elevados de resistência às aminopenicilinas (amoxicilina e ampicilina), variando de 1,2% a 100% entre os microrganismos mais frequentemente isolados, com valores por vezes ultrapassando 30-40%, inviabilizando seu emprego clínico. A associação com inibidores de  $\beta$ -lactamases, como o ácido clavulânico, mostra-se mais adequada, com níveis de resistência médios próximos de 10% ou menores, dados também observados por integrantes do presente estudo (Gaetti-Jardim *et al.*, 2010; Gaetti-Jardim Jr *et al.*, 1996; Gaetti-Jardim Jr; Schweitzer, 2013). Por outro lado, aproximadamente 30% de

resistência foram relatados para clindamicina, nos estudos analisados, constituindo preocupação entre os cirurgiões-dentistas que empregavam – e empregam– essa lincosamida para infecções ósseas e em pacientes com histórico de hipersensibilidade a  $\beta$ -lactâmicos ou com elevado risco de disseminação de infecções orofaciais (Schmid *et al.*, 2026).

Embora muito relevantes nas infecções de cabeça e pescoço, os anaeróbios são particularmente associados a quadros infecciosos de longa evolução, com redução significativa da tensão de oxigênio e desenvolvimento de condições redox negativas, além de falhas com tratamento antimicrobiano prévio, particularmente quando realizado por meio de antigas quinolonas, como o ácido nalidíxico, aminoglicosídeos, e a associação sulfametoxazol/trimetoprim (Brook, 2007). Esses antimicrobianos foram bastante utilizados na área médica, mas poucos impactos tiveram nas infecções de cabeça e pescoço e não constituíram parte de esquema terapêutico relevante na Odontologia (Schmid *et al.*; 2026), ilustrando como o conhecimento dos aspectos microbiológicos pode modificar o padrão de utilização de antibióticos e quimioterápicos em Odontologia.

#### **4.2. Principais antibióticos e quimioterápicos com atividade antibacteriana.**

A seleção adequada dos antibióticos e/ou quimioterápicos com atividade antimicrobiana para o tratamento das infecções de cabeça e pescoço reduz a possibilidade de seleção de microrganismos resistentes, acelera a resolução clínica dessas condições enfermizas além de minimizar a destruição tecidual decorrente da agressão microbiana (Levi; Eusterman, 2011).

A escolha de drogas antimicrobianas para uso no tratamento das infecções anaeróbias mistas, as quais constituem a quase totalidade das infecções odontogênicas e grande parcela das infecções de cabeça e pescoço, requer que o fármaco seja capaz de atuar sobre os principais, se não todos, os agentes etiológicos envolvidos, além de não criar condições favoráveis à seleção de microrganismos resistentes, ser capaz de atingir os sítios anatômicos envolvidos no quadro séptico, além de oferecer segurança, baixa toxicidade e boa estabilidade, o que não é facilmente obtido no arsenal disponível (Brook, 2007; Upadhyay *et al.*, 2012).

No passado, consideravam-se as infecções anaeróbias mistas de cabeça e pescoço como sendo processos sépticos cuja sensibilidade microbiana a agentes inibitórios era previsível, com a microbiota associada respondendo a esses fármacos de forma relativamente homogênea (Brook, 2007; Sutter, 1984; Tanner, Stillman, 1993). No presente, essa característica, que nunca foi realidade factual, acabou por se transformar de forma significativa, tornando a escolha empírica dos agentes antibióticos uma atividade de ponderação e consulta a protocolos nacionais e internacionais (Teoh *et al.*, 2021), uma vez que a realização de cultura e antibiograma de microrganismos constitui fenômeno bastante incomum (Brook, 2007; Gaetti-Jardim Jr *et al.*, 1996; Gaetti-Jardim Jr; Schweitzer, 2013).

Embora didaticamente divididas em bactericidas e bacteriostáticas, representando as drogas que, normalmente, são capazes de eliminar a viabilidade bacteriana ou inibir a sua proliferação, respectivamente, a realidade vai muito além desses conceitos convencionais (Flynn; Halpern, 2003). O mesmo fármaco pode apresentar-se como bactericida diante de uma espécie microbiana ligada às infecções de cabeça e pescoço de origem odontogênica e como bacteriostática frente a outro táxon no mesmo ambiente bucal.

Dentro de uma mesma espécie bacteriana, profundas diferenças de susceptibilidade existem entre linhagens diferentes e uma droga que atua predominantemente como bactericida frente a um isolado mais susceptível, pode se comportar como bacteriostático frente a outro isolado menos susceptível, isso sem considerar-se a influência da condição fisiológica do microrganismo e presença de fatores modificadores, relacionados à administração do fármaco e as condições do paciente (Holmes; Pellecchia, 2016).

De uma forma geral, a literatura clínica odontológica considera que as drogas  $\beta$ -lactâmicas, o metronidazol, as fluoroquinolonas e a vancomicina estariam entre os principais agentes bactericidas (Flynn; Halpern, 2003; Upadhyay *et al.*, 2012), ao passo que os macrolídeos, as lincosamidas – como a lincomicina e clindamicina, e as tetraciclinas estariam entre os principais agentes bacteriostáticos (Flynn; Halpern, 2003; Holmes; Pellecchia, 2016). Essa mesma literatura, desconsiderando os inúmeros fatores interferentes e microbianos, considera que as drogas bactericidas deveriam receber preferência de indicação pelo clínico, principalmente em quadros graves, mas parece ignorar que tais fármacos são, em muitas circunstâncias,

administrados em associações com agentes bacteriostáticos e que alguns desses últimos, como a clindamicina, são indicados para quadros graves, com risco de sepse, e em celulites infecciosas ligadas a microrganismos anaeróbios bucais e outros patógenos oportunistas, o que revela a precariedade desse argumento. Esse questionamento torna-se mais proeminente nas infecções ligadas a biofilme, que interfere ativamente na distribuição e atividade dos antibióticos (Sedlacek; Walker, 2007), que passam a ter um papel essencialmente adjuvante na terapia da maioria desses quadros infecciosos (De Molon *et al.*; 2024).

Outro aspecto que necessita de maiores considerações está relacionado com a disseminação do processo infeccioso e as condições de saúde do paciente. O uso empírico de fármacos para o tratamento de infecções menores de cabeça e pescoço, particularmente as de natureza odontogênica, encontra amplo respaldo, particularmente pela dificuldade de realização de cultura e antibiograma para pacientes odontológicos ambulatoriais, utilizando-se, nesses casos, de aminopenicilinas, macrolídeos, clindamicina ou metronidazol, cabendo a esse último as infecções envolvendo os tecidos periodontais (Abdullah *et al.*, 2024; Ilyes *et al.*, 2024; Kondreddy *et al.*, 2025), com frequência associado a fármacos  $\beta$ -lactâmicos (Ilyes *et al.*, 2024; Kondreddy *et al.*, 2025).

Entretanto, quando a agressividade do processo infeccioso aponta para o comprometimento dos espaços primários e secundários de cabeça e pescoço, além de sintomatologia aguda e, não raro, histórico de uso pregresso de antimicrobianos e evolução recalcitrante do processo séptico, o clínico deverá empregar fármacos com cobertura sobre *S. aureus*, relativamente pouco abundante em boca, e anaeróbios produtores de  $\beta$ -lactamases, cogitando-se também a participação de possíveis patógenos exógenos na etiologia do quadro, o que seria observado através de cultura, uma vez que esse procedimento é frequente para microrganismos aeróbios e anaeróbios facultativos (Hampelska *et al.*, 2020).

#### **4.2.1 $\beta$ -lactâmicos**

Em função de seu espectro de ação relativamente modesto, em particular para as penicilinas naturais e aminopenicilinas, bem como pela segurança de seu uso e custo relativamente baixo, os  $\beta$ -lactâmicos tornaram-se os fármacos mais utilizados no tratamento de infecções humanas (Al-Qamachi *et al.*, 2010; Contaldo *et al.*, 2023).

Aproximadamente 4/5 de todos os antibióticos ou quimioterápicos com atividade antimicrobiana utilizados em Odontologia pertencem a essa classe de drogas, atuando na inibição das proteínas de ligação da penicilina (PLP ou PBP, sigla em inglês), presentes na membrana citoplasmática de praticamente todos os táxons bacterianos, as quais são responsáveis pela reação de transpeptidação da parede celular, o que leva ao bloqueio da polimerização da mureína ou peptidoglicano e o rompimento da estrutura de parede celular pela ação de enzimas denominadas “autolisinas”, que atuam apenas em células bacterianas que estão se multiplicando (Bush; Bradford, 2016). Na medida que novo peptidoglicano deixa de ser incorporado à parede e as autolisinas reabsorvem a parede antiga, as células bacterianas perdem o efeito protetor dessa estrutura e sofrem lise osmótica (Georgopapadakou *et al.*, 1977).

A ligação dos  $\beta$ -lactâmicos às PLPs se dá pela sua semelhança estrutural com o dímero de D-alanina presente no peptidoglicano em desenvolvimento (Georgopapadakou *et al.*, 1977). Esse mecanismo de ação é a principal vantagem dessa classe de drogas, determinando baixa toxicidade e elevada segurança de uso clínico, constituindo as reações de hipersensibilidade o principal efeito colateral com esses agentes (Bush; Bradford, 2016).

Dentre os  $\beta$ -lactâmicos com emprego nas infecções de cabeça e pescoço, notadamente no tratamento de infecções de origem odontogênica, destacam-se as penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos, associados ou não aos inibidores de  $\beta$ -lactamases.

#### **4.2.1.1. Penicilinas**

As penicilinas são os antibióticos mais utilizados em Odontologia e costumam ser classificados em cinco categorias principais (Levi; Eusterman, 2011):

A) Penicilinas naturais: penicilina G e penicilina V.

Constituíram as principais penicilinas de uso sobre microrganismos Gram-positivos não produtores de  $\beta$ -lactamases, como o gênero *Streptococcus*, mas caiu em desuso em função da disseminação de linhagens de estafilococos e outros cocos Gram-positivos produtores dessas enzimas (Ghuysen, 1994). Entre os principais microrganismos ligados às infecções de cabeça e pescoço de origem odontogênica sua efetividade é muito modesta (Fosse *et al.*, 1999; Gaetti-Jardim Jr *et al.*, 1996), o que reduz suas indicações como monoterapia medicamentosa.

Em função de atravessar a barreira hematoencefálica apenas quando um processo infeccioso se mostrava presente, foram muito utilizadas. Seu emprego requer ajuste de dosagem em pacientes com insuficiência renal.

B) Penicilinas de primeira geração: nafcilina, oxacilina, cloxacilina e dicloxacilina.

São drogas que apresentam maior estabilidade diante de linhagens de *Staphylococcus aureus* produtoras de  $\beta$ -lactamases e apresentam boa atividade sobre estreptococos  $\beta$  e  $\alpha$ -hemolíticos e mesmo alguns anaeróbios Gram-positivos, embora praticamente inócuas sobre bactérias Gram-negativas, o que não as coloca no escopo de fármacos de primeira linha no tratamento das infecções de cabeça e pescoço.

Essas penicilinas podem provocar reações agudas de toxicidade renal, a nefrite tubulointersticial aguda, diagnosticada pela presença de eosinófilos na urina, o que requer a descontinuidade do emprego desses fármacos, sendo que a nafcilina também pode vir a sobrecarregar a função hepática. Essa ocorrência de toxicidade renal aguda foi o que levou à interrupção do emprego clínico da meticilina, que era penicilina particularmente útil no tratamento de quadros infecciosos ligados a *S. aureus* produtores de  $\beta$ -lactamases.

C) Penicilinas de segunda geração: representadas pelas aminopenicilinas, como a amoxicilina e ampicilina.

São fármacos que apresentam a mesma atividade que as penicilinas de primeira geração sobre microrganismos Gram-positivos não produtores de  $\beta$ -lactamases, mas possuem um espectro de ação que se estende para microrganismos Gram-negativos, como muitos grupos microbianos presentes no sulco gengival. Seu uso inicial era voltado para bastonetes da família *Enterobacteriaceae* e pouco efeito foi observado sobre *Pseudomonas aeruginosa*, motivando o desenvolvimento das penicilinas de terceira e quartas gerações, em função da emergência de pseudomonados a partir do final do século XX (Bush; Bradford, 2016).

Embora produzam reações de hipersensibilidade do tipo anafiláticas com menor frequência que as penicilinas naturais, em função de sua menor afinidade pelas proteínas séricas dos pacientes, as aminopenicilinas estão ligadas a maior ocorrência de “rash” cutâneo. A amoxicilina apresenta maior absorção intestinal que a ampicilina;

D) Penicilinas de terceira geração: carbenicilina e ticarcilina.

Essa última apresenta maior espectro de ação, mesmo frente a microrganismos entéricos Gram-negativos e mesmo frente a anaeróbios não produtores de  $\beta$ -lactamases. Contudo, como esses fármacos sofrem os efeitos hidrolíticos de  $\beta$ -lactamases, sua apresentação clínica requer a associação com inibidores dessas enzimas, como o ácido clavulânico, mas essa associação pode predispor a ocorrência de hemorragias.

Essas penicilinas são relativamente eficientes frente a pseudomonados, mas não possuem estabilidade diante de microrganismos produtores de  $\beta$ -lactamases;

E) Penicilinas de quarta geração: piperacilina.

Essa é uma penicilina com espectro bastante estendido derivada da ampicilina, muito ativa frente a microrganismos Gram-positivos e mesmo sobre integrantes da família *Enterobacteriaceae*. A associação dessa penicilina com tazobactam permite seu emprego frente a linhagens de *Enterobacter* e *Pseudomonas* produtoras de  $\beta$ -lactamases, o que constitui uma das poucas opções terapêuticas para infecções ligadas a esses patógenos oportunistas (Mesaros *et al.*, 2007).

As penicilinas, em particular as aminopenicilinas como a amoxicilina e a ampicilina, são as drogas de comportamento geralmente bactericida de escolha para o tratamento inicial da grande maioria das infecções odontogênicas, por atuarem relativamente bem frente a *Streptococcus* spp. e a maioria dos grupos microbianos anaeróbios Gram-negativos da microbiota bucal (Mosca *et al.*, 2007), com exceção dos bastonetes Gram-negativos das espécies *Fusobacterium nucleatum* e *Prevotella intermedia*, *Capnocytophaga ochracea* e *Eikenella corrodens*, que são frequentemente resistentes às penicilinas e cefalosporinas (Fosse *et al.*, 1999; Gaetti-Jardim Jr *et al.*, 1996; Gaetti-Jardim Jr; Schweitzer, 2013 Kuriyama *et al.*, 2001; Kuriyama *et al.*, 2005; Mosca *et al.*, 2007) e que produzem  $\beta$ -lactamases com baixa especificidade, capazes de atuar moderadamente frente à aminopenicilinas e cefalosporinas de primeira ou segunda gerações (Brook, 2007; Dupin *et al.*, 2015; Fosse *et al.*, 1999; Nyfors *et al.*, 1999).

Como esses microrganismos são anaeróbios obrigatórios e habitantes do biofilme subgengival e têm relação direta com as infecções periodontais, recomenda-se a utilização das aminopenicilinas associadas ao metronidazol, um quimioterápico com notável atividade antimicrobiana sobre anaeróbios Gram-negativos (Brook, 2007; Kuriyama *et al.*, 2001; Kuriyama *et al.*, 2005), ou a inibidores de  $\beta$ -lactamases, como

o ácido clavulânico ou o sulbactam (Choreftakis et al., 2026; Ramu; Padmanabhan, 2012).

A penicilina G, em suas mais diversas apresentações e sais, é pouco ativa frente à ampla maioria dos microrganismos anoxibiontes bucais, o que limita seu emprego clínico em Odontologia, em detrimento das aminopenicilinas, cujo espectro de ação é mais amplo e capaz de abarcar muitos desses grupos Gram-negativos (Bush; Bradford, 2016). Esse aspecto também é válido para a fenoximetilpenicilina, muito utilizada no passado para infecções bucais em crianças (Pen-Ve-Oral®), basicamente ativa frente a *Streptococcus* spp. (Bush; Bradford, 2016; Upadhyay et al., 2012), o que limita profundamente seu emprego no tratamento das infecções de cabeça e pescoço.

De uma forma geral, os  $\beta$ -lactâmicos apresentam poucos efeitos colaterais ou indesejados, mostrando-se bastante seguros no emprego clínico, mesmo em gestantes e pacientes idosos (Bush; Bradford, 2016; Upadhyay et al., 2012), sendo preferíveis e geralmente mais seguros do que aminoglicosídeos, que pouca ação possuem frente a microrganismos anoxibiontes (Brook, 2007; Finegold; Rosenblatt, 1973), ou macrolídeos e lincosamidas (Upadhyay et al., 2012).

As penicilinas, principalmente a penicilina G, possuem grande afinidade pelas proteínas plasmáticas, podendo atuar como haptenos (antígenos incompletos), dando origem a reações de hipersensibilidade que podem se manifestar clinicamente de várias formas, como reações tipo urticária ou anafilaxia, atingindo, em grau variado, de 3 a 5% dos pacientes (Gandolfo et al., 2016; Swift; Gulden, 2002), enquanto que a ocorrência desse tipo de reação alérgica ocorre em menos de 1% dos pacientes tratados com aminopenicilinas (ampicilina e amoxicilina) e suas associações com inibidores de  $\beta$ -lactamases (Choreftakis et al., 2026).

Do ponto de vista clínico, é importante para o cirurgião-dentista diferenciar as reações anafiláticas sistêmicas das demais, uma vez que são mediadas por IgE e podem apresentar certo grau de reação cruzada, 10% segundo Abdullah et al. (2024), com outros antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, como as cefalosporinas (Choreftakis et al., 2026). Assim, para os pacientes com reações graves e imediatas do tipo anafilático às penicilinas torna-se extremamente importante evitar qualquer reação cruzada com fármacos de estrutura molecular semelhante, evitando-se o emprego clínico de todas as drogas do grupo dos  $\beta$ -lactâmicos, preferindo-se o emprego da clindamicina,

eritromicina e mesmo o metronidazol (Abdullah *et al.*, 2024; Hammami; Nasri, 2021; Segura-Egea *et al.*, 2010).

Os pacientes que evidenciarem reações alérgicas não mediadas por IgE podem ser tratados com cefalosporinas de primeira geração, como o cefadroxil, cefalexina, cefalotina, ou de segunda geração, como o cefaclor e a cefoxitina (Levi; Eusterman, 2011). Essas drogas são particularmente úteis em coberturas antibióticas de quadros sépticos que envolvem os processos alveolares, como os abscessos dento-alveolares, em função de sua boa distribuição em tecido ósseo (Ramu; Padmanabhan, 2012).

Como as aminopenicilinas são as mais utilizadas em Odontologia, cabe ressaltar que esses fármacos podem induzir, ocasionalmente, o fenômeno de disbiose da microbiota do canal digestório, em função do seu maior espectro de ação, o que pode facilitar a ocorrência de infecções fúngicas oportunistas, como as candidoses, além de *rash* cutâneo, náuseas, dores abdominais, vômitos e diarreias (Choreftakis *et al.*, 2026).

As modificações induzidas por esse grupo de  $\beta$ -lactâmicos de espectro de ação aumentado sobre a microbiota intestinal (disbiose) tornam seu uso contraindicado em casos de emprego concomitante de anticoagulantes, como a varfarina, por parte dos pacientes, desde que a microbiota intestinal é a principal fonte de vitamina K<sub>2</sub>, que, entre muitos papéis de relevância, atua no metabolismo do cálcio e como parte dos fenômenos de reparo tecidual e coagulação sanguínea, o que aumentaria o tempo de sangramento em procedimentos cruentos (Upadhyay *et al.*, 2012). Essa mesma disbiose é relatada para a amoxicilina, entre as aminopenicilinas, dificultando o metabolismo de sais biliares e lipídios, bem como reduzindo a absorção de anticoncepcionais, o que pode, mesmo que sem evidências clínicas mais relevantes, reduzir a eficácia desses últimos fármacos (Upadhyay *et al.*, 2012).

Segundo Kuriyama *et al.* (2005), em casos de fracasso do uso de amoxicilina ou penicilina V em pacientes com abscessos dentalveolares sem histórico de tratamento antibiótico prévio deve-se suspeitar da presença de anaeróbios produtores de  $\beta$ -lactamases, sendo que esses fármacos deveriam ser substituídos por suas associações com inibidores de  $\beta$ -lactamases, como amoxicilina/ácido clavulânico ou ampicilina/sulbactam, ou associados ao metronidazol, como discutido por Abdullah *et al.* (2024).

As associações de penicilinas e inibidores de  $\beta$ -lactamases têm efeito inibitório acentuado sobre anaeróbios, mesmo aquelas espécies que são produtoras de  $\beta$ -lactamases, como *Bacteroides fragilis*, *Prevotella intermedia* e *Fusobacterium nucleatum* (Brook, 2007; Gaetti-Jardim Jr *et al.*, 1996; Gaetti-Jardim Jr; Schweitzer, 2014; Plusciauskaite; Bojarskas, 2025; Sarvari *et al.*, 2018). Esse efeito antimicrobiano de tais associações é semelhante ao metronidazol e sua associação com amoxicilina (Abdullah *et al.*, 2024) ou aos carbapenêmicos.

As disbioses, associadas a antimicrobianos de maior espectro de ação, podem levar ao desenvolvimento de infecções oportunistas por microrganismos superinfectantes, como as candidoses bucais ligadas ao gênero *Candida* (Amato, 2023; Verdugo, 2018). Por outro lado, o emprego de amoxicilina e ampicilina com ácido clavulânico ou sulbactam, respectivamente, é de uso frequente no caso de infecções odontogênicas em pacientes que fizeram uso recente de alguma penicilina, em função da elevada probabilidade de seleção de microrganismos resistentes, em infecções moderadas ou graves, mas de atendimento ambulatorial, ou quando a predominância de anaeróbios Gram-negativos é evidente, como nos abscessos periapicais e periodontais, principalmente em pacientes com histórico de reações adversas ao metronidazol, um quimioterápico com atividade antimicrobiana voltado para esses microrganismos, mas capaz de induzir reações bastante desagradáveis, como as interações com álcool, perda de paladar, irritação gástrica entre outras (Hernández-Ceruelos *et al.*; 2019).

A emergência de linhagens de *S. aureus* e outros estafilococos produtores de  $\beta$ -lactamases acabou por reduzir significativamente o uso ambulatorial de penicilinas naturais e de segunda geração (Bamberger; Boyd, 2005; Bush; Bradford, 2016), abrindo espaço para que a meticilina, oxacilina, cloxacilina, e, principalmente nafcilina, que passou a dominar as prescrições farmacológicas para infecções cutâneas, bacteremias ou em cateteres ligadas a *S. aureus* sensível à meticilina (Bamberger; Boyd, 2005). Infelizmente, essas cepas estafilocócicas hoje são menos abundantes que aquelas resistentes à meticilina (Bush; Bradford, 2016; Saroglou *et al.*, 1980).

Para pacientes com infecções polimicrobianas, histórico de emprego de  $\beta$ -lactâmicos, especialmente penicilinas, com associação entre anaeróbios e microrganismos multirresistentes como o gênero *Pseudomonas*, a família *Enterobacteriaceae* e *Staphylococcus aureus*, além de fascíte necrosante (incluindo

as de cabeça e pescoço), infecções em pacientes diabéticos e imunossuprimidos pode-se empregar ticarcilina-ácido clavulânico ou piperacilina-tazobactam, em ambiente hospitalar, mas os resultados são muito variáveis e dependentes da sensibilidade microbiana a essas penicilinas de amplo espectro. Essa dificuldade em se prever um resultado do tratamento se dá em função da microbiota envolvida em tais quadros e não a uma limitação natural da droga antimicrobiana, o que ocorre sempre que pseudomonados, bastonetes entéricos e estafilococos são detectados no quadro infeccioso (Elfadadny *et al.*, 2024; Li *et al.*, 2026; Lord *et al.*, 2021).

Com a emergência epidemiológica de bactérias entéricas da família *Enterobacteriaceae* produtoras de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido-ESBL, a necessidade de fármacos capazes de atuar em situações de sepse levou a modificações nas penicilinas, com o desenvolvimento de drogas como o mecilnam e a temocilina, que embora apresentem amplo espectro, acabam sendo utilizadas, por via parenteral, apenas no tratamento de quadros de infecções intestinais, urinárias e de sepse, aqui incluindo-se os quadros que se iniciaram como infecções bucais associadas exclusivamente a esses patógenos entéricos (Giske, 2025; Zykov *et al.*, 2016), o que requer a realização de cultura para aeróbios e a inexistência de sintomatologia típica de infecções ligadas a anaeróbios obrigatórios, como o odor pútrido, necrose tecidual e presença de gás ou corpos estranhos no tecido (Finegold; Rosenblatt, 1973), o que é muito raro em Odontologia.

Nas infecções odontogênicas associadas a *Enterococcus faecalis* e *E. faecium*, a associação de penicilinas com aminoglicosídeos é geralmente eficaz (Kristich *et al.*, 2014). *E. faecalis* e *E. faecium* geralmente se mostram tolerantes aos  $\beta$ -lactâmicos, ou seja, podem ser inibidos por esses antimicrobianos, mas o efeito bactericida requer concentrações muito superiores ao ponto crítico das drogas (Kristich *et al.*, 2014; Mercurio *et al.*, 2018), mas a associação com aminoglicosídeos acaba exercendo uma atividade bactericida significativa, provavelmente pelas alterações de parede celular criadas pelos  $\beta$ -lactâmicos, o que permitiria uma internalização mais intensa dos aminoglicosídeos (Mohr *et al.*, 2009). Essa característica merece destaque aqui posto que os aminoglicosídeos são incapazes de atuar frente a microrganismos que apresentam cadeia respiratória anaeróbia, o que inclui a grande maioria dos microrganismos do biofilme subgengival e mesmo os anaeróbios facultativos crescendo em condições de anaerobiose em boca (Brook, 2007).

#### 4.2.1.2 Cefalosporinas

As cefalosporinas são antibióticos do grupo dos  $\beta$ -lactâmicos estruturalmente muito semelhantes às penicilinas e, como estas, eram inicialmente voltadas para microrganismos Gram-positivos e apresentando o mesmo mecanismo de ação descrito para as penicilinas. Geralmente são classificadas em gerações como a seguir (Prescott, 2013):

A) Cefalosporinas de primeira geração: são mais ativas frente a microrganismos Gram-positivos, mas apresentam reações alérgicas cruzadas com as penicilinas. Os principais fármacos do grupo são o cefadroxil (uso oral), cefalotina (uso endovenoso) e cefalexina (uso oral), sendo esta última de uso bastante frequente na Odontologia, com as mesmas indicações das aminopenicilinas.

O emprego dessas cefalosporinas de primeira geração é limitado pela produção de cefalosporinases, uma classe de  $\beta$ -lactamases por membros dos gêneros *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* e *Bacteroides*, muito prevalentes nas infecções odontogênicas (Sarvari *et al.*, 2018).

B) Cefalosporinas de segunda geração: apresentam espectro da ação aumentado, particularmente sobre microrganismos Gram-negativos, incluindo alguns gêneros anaeróbios obrigatórios.

Os principais fármacos do grupo são o cefaclor (uso oral) e a cefoxitina (uso endovenoso ou intramuscular profundo), sendo esta última de emprego relevante no tratamento de infecções anaeróbias graves e apresentando uma menor sensibilidade às enzimas  $\beta$ -lactamases de bactérias Gram-negativas.

Contudo, a resistência a essas drogas acabou por deixá-las em segundo plano no tratamento hospitalar das infecções fasciais, substituídas pelas cefalosporinas de terceira e quartas gerações, em parte pela modesta atividade demonstrada frente a *Pseudomonas* spp. e a ordem *Enterobacterales*.

C) Cefalosporinas de terceira geração: ceftriaxona, cefotaxima e ceftazidima. Essas cefalosporinas são de uso nosocomial, para infecções graves, com boa penetração em fluido cerebrospinal, sendo que a ceftazidima pode ser útil frente à *Pseudomonas aeruginosa*, um bastonete Gram-negativo pouco permeável aos antibióticos e multirresistente, sempre em associação às quinolonas, aminoglicosídeos e outras drogas anti-pseudomonas para minimizar a seleção de linhagens mais resistentes.

Esse grupo de cefalosporinas ainda apresenta atividade inibitória frente a microrganismos da família *Enterobacteriaceae* produtores de diferentes classes de  $\beta$ -lactamases, como as enzimas ESBL (espectro estendido),  $\beta$ -lactamases AmpC ou mesmo carbapenemases. Contudo, a eficácia dessas drogas vem sendo continuamente reduzida em função de novos mecanismos de resistência e novas enzimas hidrolíticas dentro dessa família de anaeróbios facultativos. Essas cefalosporinas podem ser úteis em infecções mistas ligadas a anaeróbios obrigatórios e microrganismos oportunistas da pele e ambiente externo.

São drogas de uso parenteral, recomendando-se a via endovenosa quando a dosagem diária exceder 4g. Ceftriaxona e a cefotaxima são drogas bastante empregadas para o tratamento de osteomielites e celulites em pacientes diabéticos ou com imunocomprometimento.

D) Cefalosporinas de quarta geração: cefepima. Essa droga mostra amplo espectro de ação e maior estabilidade frente às  $\beta$ -lactamases, podendo ser útil nas infecções por pseudomonados, pneumococos e estafilococos resistentes à meticilina, apresentando, no geral, maior efetividade que a ceftazidima sobre esses bastonetes Gram-negativos e sobre integrantes da família *Enterobacteriaceae*. Seu uso obedece aos resultados de antibiograma que evidencia resistência às gerações anteriores de cefalosporinas e é exclusivamente parenteral e de valor reduzido no tratamento de infecções anaeróbias típicas.

E) Cefalosporinas de quinta geração: ceftobiprole e ceftarolina. São fármacos voltados principalmente para o tratamento de infecções ligadas a *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, sendo os únicos  $\beta$ -lactâmicos com essa capacidade clínica. Ceftobiprole tem uma atividade inibitória comparável à cefepima e ceftazidima, o que garante boa efetividade frente a bastonetes entéricos Gram-negativos e enterococos.

No geral, as cefalosporinas são igualmente ineficazes frente a enterococos, *S. aureus* resistentes à meticilina e *S. epidermidis* (Li et al., 2026), o mesmo podendo ser colocado diante de anaeróbios produtores de  $\beta$ -lactamases (Brook, 2007).

Embora sejam amplamente utilizadas em pacientes com histórico de *rash* cutâneo pelo uso de penicilinas, considera-se o uso de cefalosporinas totalmente contraindicado para pacientes que desenvolveram anafilaxia sistêmica, angioedema

(em particular o edema de glote), urticária ou asma com o emprego de penicilinas (Pichichero, 2005).

As cefalosporinas, como os demais  $\beta$ -lactâmicos, podem ser associadas a inibidores de  $\beta$ -lactamases, principalmente as enzimas produzidas por bastonetes Gram-negativos da ordem *Enterobacterales* e pseudomonados, as  $\beta$ -lactamases de amplo espectro de ação. As principais associações são ceftazidima-avibactam e ceftriaxona-sulbactam (Bush; Bradford, 2016; Prescott, 2013).

#### 4.2.1.3. Inibidores de $\beta$ -lactamases

Esses fármacos são, em sua grande maioria,  $\beta$ -lactâmicos sem atividade antimicrobiana significativa, mas que se ligam de forma estável dos sítios ativos de diversas classes de  $\beta$ -lactamases bacterianas, que do contrário hidrolisariam o antimicrobiano normalmente associado a esses fármacos, como penicilinas e cefalosporinas (Bush; Bradford, 2016; Levi; Eusterman, 2011). Dessa forma, os inibidores de  $\beta$ -lactamases são empregados em associação com penicilinas, cefalosporinas e até carbapenêmicos, destacando-se amoxicilina-ácido clavulânico, ampicilina-sulbactam e piperacilina-tazobactam (Abdullah *et al.*, 2024; Ardila *et al.*, 2010; Lamiae; Bouchra, 2026; Levi; Eusterman, 2011).

Nas infecções odontogênicas, destaca-se a combinação para uso oral amoxicilina-ácido clavulânico e o emprego endovenoso da associação ampicilina-sulbactam, que ainda apresentam boa efetividade frente a *S. aureus* sensível á meticilina, bastonetes entéricos da família *Enterobacteriaceae*, e do gênero *Bacteroides*, reconhecidos pela sua capacidade de produzir  $\beta$ -lactamases (Levi; Eusterman, 2011; Sarvari *et al.*, 2018). Essa associação é capaz de atuar favoravelmente mesmo sobre anaeróbios Gram-negativos produtores de  $\beta$ -lactamases, como os gêneros *Capnocytophaga*, *Prevotella*, *Fusobacterium* e *Veillonella* (Ardila *et al.*, 2010; Dupin *et al.*, 2015; Fosse *et al.*, 1999; Gaetti-Jardim Jr *et al.*, 1996; Gaetti-Jardim Jr; Schweitzer, 2013; Mosca *et al.*, 2007; Thurnheer *et al.*, 2023).

O ácido clavulânico apresenta amplo espectro de ligação e inativação de  $\beta$ -lactamases de classe A, incluindo-se aqui as enzimas estafilocócicas e aquelas codificadas por genes plasmidiais em enterobactérias (Bush; Bradford, 2016). Outros inibidores, como o sulbactam e tazobactam são mais ativos do que os sais de

clavulanato sobre as  $\beta$ -lactamases de classe C, onde se mostram até 25 vezes mais eficazes, tornando a associação ampicilina-sulbactam uma das mais amplamente empregadas em infecções anaeróbias de cabeça e pescoço, por via parenteral, em ambiente hospitalar (Bush; Bradford, 2016; Levi; Eusterman, 2011;).

Infelizmente nenhum inibidor de  $\beta$ -lactamase é capaz de atuar sobre as metalo- $\beta$ -lactamases, particularmente das classes *IMP* e *VIM*, presentes em alguns isolados de *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., e bastonetes entéricos, notadamente *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, de forma que o acompanhamento clínico em ambiente hospitalar deve ser próximo e frequente (Bush; Bradford, 2016).

O início do século XXI viu o surgimento de inibidores de  $\beta$ -lactamase que não apresentavam estrutura  $\beta$ -lactâmica, como o avibactam, ativo não apenas sobre as enzimas de classe A, mas também as cefalosporinases (classe C) e de classe D, mostrando um espectro de ação muito superior ao observado para o ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam (Coleman, 2011; Ehmann *et al.*, 2012; Ehmann *et al.*, 2013). O avibactam vem sendo associado com ceftazidima, enquanto o relebactam está sendo avaliado com o emprego associado a carbapenêmicos (Elfadadny *et al.*, 2024).

#### 4.2.1.4. Carbapenêmicos

Esses fármacos encerram a lista de  $\beta$ -lactâmicos passíveis de uso clínico nas infecções de origem odontogênica, embora sejam considerados de escolha essencialmente hospitalar, para minimizar seu emprego e restringir a seleção de microrganismos resistentes.

Em função do seu papel de antimicrobiano de reserva estratégica para quadros refratários, os carbapenêmicos não são as drogas de escolha para tratamento de moléstias infecciosas graves na medicina ou odontologia (Elfadadny *et al.*, 2024).

A prescrição dessas drogas para o tratamento das infecções odontogênicas normalmente é o resultado da multirresistência observada por alguns grupos microbianos, como o gênero *Pseudomonas* e a ordem *Enterobacterales*, que desenvolvem mecanismos múltiplos, mas principalmente a impermeabilidade a drogas que necessitam atravessar a membrana externa da parede celular de microrganismos Gram-negativos (Bush; Bradford, 2016). Nesses casos, a interação entre a equipe odontológica, quase sempre representada pela cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial, e o infectologista é fundamental.

Essa maior atividade frente a microrganismos produtores de  $\beta$ -lactamases associadas aos genes *ampC* ou marcadores ESBL, de espectro estendido, não reduziu os efeitos dos carbapenêmicos frente aos anaeróbios bucais, incluindo-se aqueles associados às periodonto e periapicopatias (Shilnikova et al., 2015).

As drogas carbapenêmicas são mais resistentes à ação da grande maioria das  $\beta$ -lactamases de bactérias Gram-negativas (Bush, 2013; Elfadadny et al., 2024), mas diversas carbapenemases vem sendo descritas e caracterizadas (Bush; Bradford, 2016).

Dentre os carbapenêmicos destacam-se o imipenem, associado à cilastatina sódica em suas formulações, onde reduz a inativação da droga e atua como nefroprotetor, meropenem, ertapenem e doripenem (Bush; Bradford, 2016; Elfadadny et al., 2024). Todos esses carbapenêmicos são quimicamente mais estáveis que o imipenem, com meias vidas mais longas (Prescott et al.; 2011).

O meropenem apresenta concentrações inibitórias mínimas (CIM) muito inferiores às observadas para o imipenem sobre bactérias entéricas Gram-negativas, principal alvo da droga e que são profundamente associadas a quadros de sepse em unidades de terapia intensiva-UTIs, mantendo a atividade semelhante ao imipenem sobre bactérias do gênero *Pseudomonas* e menor efetividade frente a microrganismos Gram-positivos (Bush; Bradford, 2016; Li et al., 2026). Desses agentes antibacterianos, o que apresenta maior atividade inibitória geral é o doripenem (Prescott et al., 2011), enquanto o ertapenem mostra meia vida mais longa (Kattan et al., 2008).

Embora sejam muito utilizados para o tratamento de infecções associadas a microrganismos Gram-negativos que sofreram alteração de permeabilidade de sua membrana externa, em função da expressão de porinas, como os pseudomonados, não se pode descartar a ação de enzimas bacterianas capazes de hidrolisar esses fármacos, o que faz com que a associação imipenem-relebactam e meropenem-vaborbactam, dois inibidores “suicidas” dessas enzimas, constituam a última linha de defesa de infecções em ambiente hospitalar em muitas circunstâncias (Lord et al., 2021; Zhanel et al., 2018).

O imipenem e o meropenem estão entre os  $\beta$ -lactâmicos de maior espectro de ação, incluindo todos os grandes grupos taxonômicos de importância médica, com exceção de *S. aureus* resistente à meticilina e os enterococos. Por outro lado, o

ertapenem, um carbapenêmico de uso mais recente, atua significativamente mais sobre esses cocos Gram-positivos e tem excelente ação sobre anaeróbios, o que o coloca entre as escolhas para infecções multirresistentes por esses membros da microbiota autóctone de boca e intestino, mas possui pouca efetividade diante de pseudomonados e *Acinetobacter* spp., que sempre foram os alvos principais dos carbapenêmicos (Zhanel *et al.*, 2018).

Praticamente o emprego dessas drogas se dá em infecções que se mostraram refratárias a todos os demais tratamentos (Lord *et al.*, 2021; Zhanel *et al.*, 2018). Cabe ressaltar que o emprego de imipenem para as infecções das meninges é contraindicado em função do risco de convulsões associadas a esses fármacos, preferindo-se, para tanto, o meropenem.

#### 4.2.2. Tetraciclinas

As tetraciclinas são drogas que se comportam como bacteriostáticas para a maioria microrganismos bucais, bloqueando a ligação da enzima sintetase aminoacil-t-RNA ao sítio ribossomal correspondente (Sanz; Herrera, 2001). Em função de sua elevada capacidade de ligação com o cátion do cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), sua ingestão por via oral deve ser em condições de jejum, facilitando a absorção do fármaco e/ou dificultando sua eliminação com as fezes (Pereira-Maia *et al.*, 2010). Nesse sentido, a absorção dessa classe de fármacos pode ser comprometida pela ingestão de quaisquer alimentos ricos em cátions, como suplementos de ferro e zinco, no período de 2 horas antes do contato com o antimicrobiano (Pereira-Maia *et al.*, 2010).

Essa elevada afinidade com cátions faz com que as tetraciclinas, mesmo a doxiciclina, tenham seu uso limitado em gestantes e pacientes com menos de 12 anos, em função do processo de odontogênese (Pereira-Maia *et al.*, 2010; Townsend *et al.*, 2006; Upadhyay *et al.*, 2012). Além desse aspecto, alguns casos de nefrotoxicidade vêm sendo relatados em gestantes com o uso de tetraciclina (Upadhyay *et al.*, 2012). Essa mesma afinidade com o íon cálcio acaba favorecendo sua retenção nos tecidos periodontais mineralizados, que atuariam como reservatório de liberação lenta, tornando essa classe de drogas muito úteis no tratamento das infecções periodontais agressivas e necrosantes (Sanz; Herrera, 2001).

As tetraciclinas, incluindo aqui a doxiciclina, também podem estar ligadas a quadros de fotossensibilização, alterações da microbiota intestinal, náuseas, vômitos,

diarreia (Upadhyay *et al.*, 2012) e elevada seleção de microrganismos resistentes em âmbito global (Mochalov *et al.*, 2023; Ozturk *et al.*, 2026; Sarvari *et al.*, 2018). Quanto a esse último elemento, quase todos os microrganismos bucais multirresistentes apresentam genes de resistência às tetraciclinas, os genes *tet* (Collins *et al.*, 2015; Ozturk *et al.*, 2026), os quais provavelmente capitanearam a seleção de microrganismos capazes de transmitir horizontalmente essa resistência a demais membros do biofilme bucal e, entre os microrganismos bucais, os mais resistentes à essa classe de fármacos são os bastonetes e cocos Gram-positivos, notadamente *Actinomyces* spp. e *Clostridium* spp. (Kuriyama *et al.*, 2005).

#### 4.2.3. Macrolídeos

Essa importante classe de antibióticos tem na eritromicina, azitromicina e na claritromicina seus principais representantes para uso em Odontologia.

São fármacos que inibem a síntese proteica bacteriana ligando-se à subunidade 50S do ribossomo bacteriano, apresentando espectro de ação relativamente amplo, comparável ao observado para as aminopenicilinas (Choreftakis *et al.*, 2026; Scheld *et al.*, 1992). Nesse quesito, a azitromicina tem uma ação ligeiramente mais voltada para bactérias Gram-negativas, quando comparada com a claritromicina (Scheld *et al.*, 1992).

No passado, a eritromicina era a droga normalmente utilizada no tratamento de processos infecciosos odontogênicos em pacientes alérgicos aos  $\beta$ -lactâmicos, mas isso caiu em desuso pela elevada frequência de reações adversas, como náuseas e vômitos (1/3 dos pacientes desenvolviam esses quadros), mas principalmente pelo fato de que grupos anaeróbios importantes como os gêneros *Bacteroides*, *Prevotella* e, principalmente, *Fusobacterium* eram particular e naturalmente resistentes a essa droga (Gaetti-Jardim Jr *et al.*, 1996; Gaetti-Jardim Jr; Schweitzer, 2013; Plusciauskaite; Bojarskas, 2025), mas mesmo entre os estreptococos  $\alpha$ -hemolíticos de boca e *Staphylococcus* spp. sua efetividade vem se reduzindo significativamente (Bigus *et al.*, 2023; Blandino *et al.*, 2007).

A ineficácia dos macrolídeos mais tradicionais, como a eritromicina e espiramicina, frente a anaeróbios Gram-negativos e Gram-positivos já era observada desde a década de 1970 (Finegold; Rosenblatt, 1973).

A resistência à eritromicina de *Fusobacterium nucleatum*, um dos 10 anaeróbios mais frequentes em infecções endodônticas e periapicais, é tão significativa (Gaetti-Jardim Jr *et al.*, 1996) que esse fármaco deve ser incorporado à composição do meio seletivo “ágar cristal violeta eritromicina” para o isolamento desse bastonete (Walker *et al.*, 1979), mas esse fenômeno parece se estender a outros anaeróbios Gram-negativos do biofilme como as espécies de *Veillonella* e *Eikenella* (Kuriyama *et al.*, 2001; Kuriyama *et al.*, 2005).

O emprego clínico de macrolídeos em Odontologia deve ficar restrita a infecções leves, com pouca ou nenhuma sintomatologia sistêmica (Upadhyay *et al.*, 2012), sendo que todos os fármacos do grupo têm atividade inibitória modesta frente a estafilococos, mostrando-se completamente ineficazes sobre *S. aureus* resistente a meticilina e *Enterococcus* spp. Outro aspecto do uso dos macrolídeos, particularmente eritromicina, é o efeito antagônico que esses bacteriostáticos têm sobre a ação das penicilinas, inibindo-as (Upadhyay *et al.*, 2012).

A ocorrência de efeitos colaterais graves é bastante incomum, embora casos de distúrbios gastrointestinais, cefaleia e alteração de paladar sejam conhecidos. A tolerabilidade de gestantes a esses fármacos é bastante notória (Upadhyay *et al.*, 2012), sendo que as alterações alérgicas (0,4 a 3 %) a esses agentes tendem a se manifestar como reações cutâneas leves (Choreftakis *et al.*, 2026).

Em Odontologia, essas drogas acabam sendo amplamente utilizadas em pacientes alérgicos aos  $\beta$ -lactâmicos em infecções menos refratárias ao tratamento ou, no caso da antibioticoterapia profilática, pacientes de risco leve a moderado de endocardite e alérgicos à amoxicilina e cefalosporinas (González-Martínez *et al.*; 2012; Kalemeera *et al.*, 2026). Em função de sobrecarga no metabolismo hepático, essas drogas devem ser evitadas em pacientes com histórico de insuficiência hepática (Upadhyay *et al.*, 2012), particularmente a claritromicina, sendo que a azitromicina é menos hepatotóxica.

#### **4.2.4. Clindamicina**

Droga semissintética de amplo espectro (muito superior ao observado para a amoxicilina) capaz de atuar principalmente sobre bactérias anaeróbias bucais e sobre cocos e bastonetes Gram-positivos (Spízek; Rezanka, 2004), o que oferece boa

cobertura para o tratamento das infecções orofaciais agudas de caráter odontogênico (Choreftakis *et al.*, 2026; Manta *et al.*, 2022).

Sua atividade inibitória se faz através de ligação à subunidade 50S do ribossomo bacteriano bloqueando a síntese proteica por afetar o início da formação da cadeia peptídica (Choreftakis *et al.*, 2026; Spízek; Rezanka, 2004), mecanismo praticamente idêntico ao observado para os macrolídeos (Spízek; Rezanka, 2004). Essa redução da síntese proteica acaba por reduzir a expressão de adesinas bacterianas, diminuindo a aderência de enterobactérias às células epiteliais bucais e mesmo a produção de  $\beta$ -lactamases em *Enterobacteriaceae* (Sanders *et al.*, 1983) e exotoxinas em *Staphylococcus aureus* (Schlievert; Kelly, 1984).

Sua elevada efetividade no passado (Finegold; Rosenblatt, 1973; Kuriyama *et al.*, 2001), significativamente superior à sua droga irmã, a lincomicina (Schlievert; Kelly, 1984), fez com que fosse indicada para o tratamento de infecções bucais graves, particularmente quando havia notório envolvimento de tecido ósseo e dos espaços fasciais. Seu uso, ainda frequente, é limitado pela resistência significativa (entre 30 e 90%, em casos extremos) entre cocos Gram-positivos anaeróbios facultativos e mesmo entre os anaeróbios obrigatórios (Heim *et al.*, 2017), sendo que esse fenômeno passou a ser considerado preocupante principalmente a partir de meados do século XXI (Sanchez *et al.*, 2011; Sobottka *et al.*, 2002; Sobottka *et al.*, 2012). Mesmo bastonetes anaeróbios Gram-negativos, incluindo-se a microbiota bucal e a microbiota do trato respiratório superior, também vem mostrando um significativo, contínuo e pronunciado declínio de sua sensibilidade a esse fármaco (Green; Wald, 1996; Shilnikova; Dimitrieva, 2015).

Esse fenômeno de resistência à clindamicina está associado à produção de enzimas (metil transferases) capazes de modificar a estrutura do sítio ribossômico alvo da droga, diminuindo a sensibilidade a macrolídeos e lincosamidas, entre bastonetes Gram-negativos. Nos cocos Gram-positivos, a inativação da droga, por meio de nucleotidil-transferases, também constitui mecanismo relevante (Spízek; Rezanka, 2004).

Entre os anaeróbios Gram-negativos associados às infecções de origem odontogênica, os gêneros *Prevotella*, *Capnocytophaga* e *Fusobacterium* concentram a resistência à clindamicina (Jepsen *et al.*, 2021; Wolf; Stingu, 2023), a qual deixa de ser um fármaco confiável para tratamento empírico das infecções odontogênicas.

Entre os cocos anaeróbios Gram-positivos, destacando-se o gênero *Anaerococcus*, *Parvimonas micra*, *Peptostreptococcus anaerobius* e *Finnegoldia magna*, a resistência a esse fármaco pode ser bastante significativa (Guérin *et al.*, 2021).

A ocorrência de reações alérgicas para essa droga é evento bastante incomum, atingindo menos de 1% dos pacientes, mas sobre recai a possibilidade de disbiose da microbiota intestinal e bucal, facilitando o surgimento de candidoses bucais e da colite pseudomembranosa no intestino, uma condição grave ligada principalmente ao anaeróbio *Clostridioides difficile* (Chen *et al.*, 2024; Choreftakis *et al.*, 2026), sensível ao metronidazol (Hurley; Nguven 2002) e vancomicina, essa última considerada a droga de primeira escolha para o tratamento dessa grave enfermidade infecciosa (KIMBERLY, 2019). Embora o papel da clindamicina no desenvolvimento dessa enfermidade seja inequívoca, outros antibióticos, como cefoxitina, penicilinas, fluoroquinolonas e estreptomicina, parecem estar mais envolvidos e esse fenômeno não tem recebido a adequada atenção (Chen *et al.*, 2024; Perval *et al.*, 2023).

Entretanto, os efeitos da clindamicina em criar disbiose da microbiota intestinal são mais amplos do que o aumento nas populações de *Clostridioides difficile* e uma redução significativa entre os anaeróbios responsáveis pelo processo digestório, no intestino, pois também parece provocar um aumento significativo na prevalência e populações de enterococos (Spízek; Rezanka, 2004).

Esse fármaco passou a ser utilizado em quadros infecciosos graves em pacientes alérgicos às penicilinas (Spízek; Rezanka, 2004), particularmente nas reações anafiláticas, que mediadas por IgE tendem a se desenvolver rapidamente e produzir colapso cardiorrespiratório (Gandolfo *et al.*, 2016; Green *et al.*, 2023). Contudo, quando a infecção a ser tratada se mostra menos insidiosa ou grave, por segurança, faz-se a utilização de azitromicina ou claritromicina no lugar da clindamicina para os pacientes alérgicos às penicilinas (Sbricoli *et al.*, 2024; Vidovic-Juras *et al.*, 2024).

#### **4.2.5. Metronidazol**

Esse quimioterápico com atividade antimicrobiana predominantemente bactericida somente atua em bactérias e outros microrganismos, como protozoários (ex: *Entamoeba histolytica*), com a redução do grupo nitro da droga, após o que se

insere no interior da dupla fita de DNA e pode levar à fragmentação do cromossomo ou inibir a síntese de novas cadeias desse ácido nucléico (Narikawa, 1986).

Útil em infecções onde observa-se notável participação de anaeróbios, especialmente *Bacteroides fragilis*, infecções intra-abdominais, infecções pélvicas, infecções odontogênicas, infecções pleuropulmonares (pneumonia de aspiração, abscesso pulmonar, empiema), infecções de partes moles (pé diabético, úlceras de decúbito, fascíte necrotizante, gangrena), osteomielite, endoftalmite, abscesso cerebral, mas principalmente nas infecções periodontais mais agressivas e necrosantes (Cooper *et al.*, 2022).

Como seu mecanismo de ação depende de duas enzimas capazes de permitir o acúmulo no interior da célula alvo e sua subsequente ativação, nitrato redutase e piruvato-ferredoxina-óxido-redutase (Narikawa, 1986), seu espectro antibacteriano é restrito a microrganismos anaeróbios obrigatórios, notadamente os Gram-negativos (Kuriyama *et al.*, 2001; Kuriyama *et al.*, 2005; Nix *et al.*, 2025), os quais expressam elevados níveis dessa última enzima (Brook, 2007). Sua atividade sobre anaeróbios Gram-positivos mostra-se bastante variável (Guérin *et al.*, 2021).

Embora raros casos de resistência ao metronidazol sejam conhecidos, entre os anaeróbios Gram-negativos associados às infecções de origem odontogênica, os gêneros *Prevotella*, *Bacteroides* e *Fusobacterium* concentram a resistência ao metronidazol (Jepsen *et al.*, 2021; Wolf; Stingu, 2023).

Frente a microrganismos anaeróbios facultativos e anaeróbios obrigatórios Gram-positivos esse fármaco tem ação pobre e bastante irregular o que não o recomenda para o tratamento de infecções anaeróbias mistas de cabeça e pescoço como monoterapia medicamentosa, como ocorre nas infecções peri-implantares, onde *Staphylococcus* spp. e mesmo microrganismos entéricos da família *Enterobacteriaceae* podem compartilhar o ambiente com os anaeróbios bucais (Abdullah *et al.*, 2024).

Por outro lado, sua associação com drogas  $\beta$ -lactâmicas, como amoxicilina ou várias cefalosporinas, mostra atividade inibitória bastante satisfatória em infecções mistas, particularmente frente a anaeróbios Gram-negativos produtores de  $\beta$ -lactamases (Al-Qamachi *et al.*, 2010; Gaetti-Jardim Jr *et al.*, 1996; Kuriyama *et al.*, 2001), como se observa no tratamento medicamentoso das periodontopatias e peri-implantopatias (Borges *et al.*, 2017; Casarin *et al.*, 2012; Pavicic *et al.*, 1991; Pavicic

*et al.*, 1994; Winkel *et al.*, 2001; Zandbergen *et al.*, 2016; Souza *et al.*, 2020; Theodoro *et al.*, 2017; Theodoro *et al.*, 2018). O emprego concomitante de  $\beta$ -lactâmicos e metronidazol é capaz de reduzir a resistência a esse quimioterápico de 21,7% para 6,7% entre alguns grupos microbianos (Abdullah *et al.*, 2024).

A elevada participação de anaeróbios Gram-negativos nas infecções periodontais agressivas e necrosantes, bem como nos casos de pericoronarite aguda faz com que esse quimioterápico com atividade antimicrobiana seja considerado como uma droga de primeira escolha (Abdullah *et al.*, 2024). Por outro lado, a presença de proporções elevadas de microrganismos Gram-positivos, pouco sensíveis ao metronidazol, como os gêneros *Peptostreptococcus*, *Parvimonas* e *Actinomyces*, torna essa droga menos eficaz nas infecções agudas derivadas de quadros de necrose pulpar (Brook, 2007), o que pode ser agravado em infecções periapicais com histórico de retratamento de canais e presença de patógenos entéricos Gram-positivos como *Enterococcus faecalis*, envolvido nas infecções endodônticas refratárias ao tratamento (Jepsen *et al.*, 2022; Sundqvist *et al.*, 1998), e membros da ordem *Enterobacterales*, bastonetes Gram-negativos com variado espectro de resistência a antibióticos (Jepsen *et al.*, 2022).

Deve-se ressaltar ainda que a existência de biofilmes reduz significativamente a sensibilidade microbiana aos antimicrobianos, mas dentre as poucas combinações de antibióticos e quimioterápicos com atividade antimicrobiana capazes de atuar no interior de biofilmes de anaeróbios obrigatórios e facultativos destacam-se amoxicilina/ácido clavulânico e amoxicilina/metronidazol, capazes de suprimir aproximadamente 90% do conteúdo microbiano dessas estruturas (Sedlacek; Walker, 2007).

Seus efeitos colaterais incluem a alteração de paladar, levando a pronunciado gosto metálico, intolerância ao álcool — o chamado “efeito dissulfiram”, irritação gástrica severa em alguns pacientes, náuseas e vômitos, além de potencial teratogenicidade e carcinogenicidade, limitando seu uso em gestantes e pacientes com histórico de câncer (Hernández-Ceruelos *et al.*, 2019). Em função de seu potencial de irritação gástrica, seu uso por via oral também está contraindicado para pacientes com histórico de gastrites e úlceras (Hernández-Ceruelos *et al.*, 2019). Seu uso concomitante com barbitúricos, como o fenobarbital, é desestimulado, pois reduz

a meia vida do antimicrobiano e sobrecarrega o metabolismo hepático (Upadhyay *et al.*, 2012).

#### 4.2.6. Fluoroquinolonas

Essas drogas essencialmente bactericidas atuam inibindo a replicação do DNA bacteriano por meio do bloqueio das enzimas topoisomerase II (DNA-girase), que controla o grau de enovelamento do cromossomo bacteriano, e topoisomerase IV, que articula a separação das fitas de DNA recém-duplicadas (Hooper; Jacoby, 2016).

De acordo com o espectro de ação das quinolonas, essas drogas vêm sendo divididas em 4 gerações (Terreni *et al.*, 2021)

A) Quinolonas de primeira geração: ácido nalidíxico. Mostram-se mais ativas frente a bactérias Gram-negativas, daí seu emprego em infecções urinárias;

B) Quinolonas de segunda geração: ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina. Mostram-se mais ativas frente a bactérias Gram-negativas, microrganismos atípicos como as clamídias e *Legionella* spp., embora sua atividade sobre alguns gêneros Gram-positivos também seja significativa;

C) Quinolonas de terceira geração: levofloxacina, gatifloxacina, sparfloxacina. Apresentam boa atividade sobre bactérias Gram-negativas e Gram-positivas;

D) Quinolonas de quarta geração: prulifloxacina, delafloxacina, moxifloxacina. Embora mantenham sua atividade frente a bactérias Gram-negativas, essas drogas tiveram um aumento significativo de sua atividade frente aos microrganismos Gram-positivos, seu alvo principal (Pullman *et al.*, 2017) , e anaeróbios obrigatórios.

O uso das quinolonas em Odontologia era bastante restrito, em função de sua modesta atividade diante dos táxons anaeróbios mais relevantes nas infecções de cabeça e pescoço, notadamente as infecções odontogênicas, como os gêneros *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Parvimonas*, *Treponema* e *Bacteroides* (Kuriyama *et al.*, 2001).

Entretanto, as novas fluoroquinolonas, como levofloxacina, moxifloxacina e gatifloxacina, apresentam atividade um pouco mais pronunciada frente a anaeróbios obrigatórios do que outros fármacos anteriores (Ardila *et al.*, 2010; Blandino *et al.*, 2007; Kuriyama *et al.*, 2001; Mosca *et al.*, 2007), mantendo boa atividade frente aos demais microrganismos Gram-negativos não-anaeróbios, mas ainda considerada variável e isso dificulta a utilização desses fármacos como monoterapia

medicamentosa em infecções anaeróbias (Guérin *et al.*, 2021; Wolf; Stingu, 2023). Por outro lado, não atuam significativamente em linhagens de *S. aureus* resistentes à meticilina (Al-Qamachi *et al.*, 2010; Fan *et al.*, 2020).

Com a exacerbação da resistência microbiana à clindamicina, as fluoroquinolonas passaram a ser consideradas como seus possíveis substitutos em casos de infecções refratárias, contudo não apresentam eficiência universal diante de infecções mistas, o que requer atenção. No caso de infecções envolvendo o sistema nervoso central e as meninges, que ocasionalmente envolvem microrganismos bucais (Majalekar; Shirote, 2020), o uso da ciprofloxacina não é recomendada em função da impossibilidade de manter níveis elevados além da barreira hematoencefálica. Nesses casos, como os abscessos cerebrais, recomenda-se o emprego de oxofloxacina e pefloxacina.

As novas fluoroquinolonas, como a moxifloxacina e gatifloxacina, apresentam atividade frente a microrganismos anaeróbios obrigatórios e frente a cocos Gram-positivos, particularmente estafilococos, enterococos e pneumococos, sendo consideradas entre as opções terapêuticas para infecções graves como as celulites de cabeça e pescoço (Terreni *et al.*, 2021).

A moxifloxacina ainda apresenta boa atividade frente a microrganismos do sulco gengival, reduzindo bacteremias pós-exodontia, além de atingir os tecidos ósseos bucais em concentrações superiores às suas concentrações séricas (Cachovan *et al.*, 2009). Gómez-Arámbula *et al.* (2015) evidenciaram que o emprego de moxifloxacina mostrou maior efetividade no tratamento de abscesso cervicofaciais de origem odontogênica e celulites do que a associação clindamicina/ceftriaxona, embora a sensibilidade da microbiota à moxifloxacina tenha se mostrado comparável à da cefalosporina empregada.

Em 2012, Sobottka *et al.* relataram que a moxifloxacina foi o antimicrobiano que corroborou mais rapidamente para a redução da sintomatologia de infecções odontogênicas, mostrando-se eficiente sobre 98% das bactérias bucais testadas, valor significativamente mais elevado do que o observado para a clindamicina (60%), até então uma das drogas mais amplamente empregadas em infecções odontogênicas que se disseminavam para espaços mais profundos de cabeça e pescoço. Resultados semelhantes já haviam sido descritos por Warnke *et al.* (2008).

As quinolonas, incluindo-se aqui as fluoroquinolonas, podem provocar dores musculares e articulares, náuseas, vômito, diarreias, fotossensibilização, parestesias, cefaleias, insônia, alterações neurológicas e aumento nos níveis de transaminases (Baggio; Ananda-Rajah, 2021; Scavone *et al.*, 2020).

#### **4.2.7. Vancomicina**

Esse fármaco é um antimicrobiano glicopetíptico capaz de atuar na inibição da síntese da parede celular, principalmente de bactérias Gram-positivas, sendo a droga mais lembrada para o tratamento de infecções graves por linhagens de *S. aureus* resistente à meticilina, uma penicilina semissintética (como a própria oxacilina), sendo, nessa circunstância, o uso parenteral mais indicado. Também vem sendo utilizada no tratamento da colite pseudomembranosa ligada a *Clostridioides difficile*, nesse caso administrada por via oral (Kimberly, 2019).

Normalmente, infecções ligadas às linhagens de *S. aureus*, para as quais a vancomicina é empregada no tratamento, são resistentes a todas as penicilinas, mesmo as mais estáveis, e cefalosporinas, o que reforça a importância da vancomicina, mas essa droga apresenta baixo índice terapêutico, ou seja, as dosagens úteis ou eficazes estão muito próximas daquelas para as quais foram observados efeitos colaterais significativos, como a ototoxicidade e a nefrotoxicidade (Upadhyay *et al.*, 2012).

#### **4.2.8. Aminoglicosídeos**

Dentre os aminoglicosídeos destacam-se a gentamicina, tobramicina, estreptomicina e a amicacina. Essa classe de drogas antimicrobianas é considerada bactericida para a maioria dos microrganismos alvo e atua na inibição da síntese proteica por se ligar à subunidade 30S do ribossomo bacteriano e induzir erros no processo de tradução do mRNA. Sua entrada no interior da célula depende de oxigênio molecular e da presença de cadeias respiratórias aeróbias (Levi; Eusterman, 2011), o que torna esses fármacos ineficazes no tratamento das infecções anaeróbias mistas. Dessa forma, o emprego dessa classe de drogas é bastante limitado em Odontologia, por sua modesta atividade em microrganismos crescendo em condições de baixa oxidação.

Entretanto, em quadros de sepse ou quando há disseminação para áreas mais distantes da região de cabeça e pescoço, onde as condições redox se tornam mais favoráveis para microrganismos microaerófilos e anaeróbios facultativos proliferando em microaerofilia ou aerobiose, sua ação sinérgica com  $\beta$ -lactâmicos pode auxiliar no tratamento de infecções por bastonetes Gram-negativos entéricos e cocos Gram-positivos (Levi; Eusterman, 2011).

Outro fator que limita significativamente seu emprego clínico reside na nefrotoxicidade, observada em até 50% dos pacientes, e sua ototoxicidade, com perdas auditivas leves, mas detectáveis em exames de audiometria, em até 62% dos pacientes (Brummett; Fox, 1989; Fausti *et al.*, 1992), sendo relatadas entre 3% a 14% dos pacientes (Hutchin; Cortopassi, 1994).

#### **4.3. Principais modificações na susceptibilidade a antimicrobianos.**

Desde o final do século XX e meados do século XXI, observou-se uma gradativa redução da susceptibilidade aos  $\beta$ -lactâmicos, notadamente a amoxicilina, cefalexina e cefoxitina, a qual era considerada a cefalosporina de ação antianaeróbios (Gaetti-Jardim Jr *et al.*, 1996; Gaetti-Jardim Jr; Schweitzer, 2013)

Paralelamente, observou-se aumento significativo da resistência aos macrolídeos e clindamicina entre *Streptococcus* spp. (Blandino *et al.*, 2007; Chen *et al.*, 2011; Cornaglia *et al.*, 1996; De Muri *et al.*, 2017; Heim *et al.*, 2017; Lewis *et al.*, 2014; Megged *et al.*, 2013; Sanchez *et al.*, 2011; Sobottka *et al.*, 2002; Sobottka *et al.*, 2012; Walsh *et al.*, 2004), *Staphylococcus* spp. (Chen *et al.*, 2011; Cornaglia *et al.*, 1996) e mesmo entre anaeróbios obrigatórios (Gómez-Arámbula *et al.*, 2015; Heim *et al.*, 2017; Wolf; Stingu, 2023). Para as infecções profundas, envolvendo os espaços primários e secundários da região de cabeça e pescoço, onde o risco de sepse existe e precisa ser minimizado ao máximo, a clindamicina deixou de ser um agente antimicrobiano confiável para o emprego empírico pelo clínico (Heim *et al.*, 2017).

Em função da contínua modificação dos padrões de susceptibilidade a antimicrobianos (antibióticos e quimioterápicos), drogas como as fluoroquinolonas, principalmente a moxifloxacina, vêm sendo mais utilizadas, enquanto outros compostos como a clindamicina vem enfrentando redução do emprego clínico (Sobottka *et al.*, 2012).

Em estudo de 2015, Gómez-Arámbula *et al.* observaram que os níveis de resistência à clindamicina entre cocos Gram-positivos anaeróbios facultativos obtidos de abscesso cervicofaciais e celulites de origem odontogênica eram 10 vezes superiores aos níveis de resistência para a ceftriaxona e para moxifloxacina. A média de resistência entre anaeróbios Gram-negativos à clindamicina foi de aproximadamente 35%, desestimulando seu uso como terapia medicamentosa no tratamento de infecções graves de cabeça e pescoço (Sobottka *et al.*, 2012; Warnke *et al.*, 2008). Nesse particular, o emprego de clindamicina como monoterapia esteve ligado aos mais elevados níveis de falha clínica e de seleção de amostras microbianas resistentes ao antibiótico (Sobottka *et al.*, 2012).

No Brasil (Paula; Zancopé, 2024), essa resistência à clindamicina e eritromicina, entre bactérias anaeróbias facultativas isoladas de infecções graves de cabeça e pescoço, é tão elevada quanto a observada entre os anoxibiontes, como citado acima, o que revela que a problemática da redução pronunciada da sensibilidade microbiana a essas drogas é fenômeno global (Bigus *et al.*, 2023).

#### **4.4. Antimicrobianos utilizados no tratamento de infecções específicas**

##### **A) Pericoronarite**

Dentre as infecções anaeróbias mistas de cabeça e pescoço de ocorrência mais frequente em Odontologia tem-se a pericoronarite (Abdullah *et al.*, 2024), onde microrganismos periodontais têm papel relevante na sua etiologia, destacando-se os gêneros *Parvimonas*, *Prevotella*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas* e *Fusobacterium* (Tanner; Stillman, 1993).

O tratamento medicamentoso dessa condição pode ser feito com amoxicilina ou metronidazol (Abdullah *et al.*, 2024), sendo essa última opção preferível em função da resistência de alguns anaeróbios obrigatórios, principalmente *P. intermedia* e fusobactérias, a  $\beta$ -lactâmicos, por meio da produção de enzimas hidrolíticas (Fosse *et al.*, 1999; Nyfors *et al.*, 1999; Plusciauskaite; Bojarskas, 2025), mas com notável susceptibilidade a esse nitroimidazol (Plusciauskaite; Bojarskas, 2025). A ausência de tratamento dessa condição pode levar ao desenvolvimento de quadros mais sérios, como a osteomielite dos maxilares (Reck *et al.*, 1991).

## B) Peri-implantite

Em infecções anaeróbias onde a estrutura de biofilme e a presença de implantes metálicos, como os implantes de titânio, são mais complexas e relevantes, o benefício do emprego sistêmico de fármacos com atividade antimicrobiana fica profundamente limitado (van Winkelhoff, 2014), em parte pelas dificuldades da droga em penetrar no interior do biofilme, bem como pela capacidade da superfície do implante em albergar e proteger a contaminação bacteriana.

Quando a peri-implantite se estabelece como resultado de um processo lento caracterizado pela invasão continuada dos tecido peri-implantes por microrganismos do biofilme e desenvolvimento de resposta imunológica e inflamatória (Wang *et al.*, 2019), espera-se que a microbiota predominante venha a refletir as condições bucais, com predomínio de anoxibiontes, com perfil de susceptibilidade mais previsível. Os principais patógenos oportunistas detectados são capazes de produzir comunidades complexas bastante semelhantes em estrutura e composição àquelas que organizam no biofilme subgengival de pacientes com periodontite, destacando-se *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, além de microrganismos superinfectantes, como leveduras, enterobactérias e cocos da pele (Belibasakis; Manoil, 2021; Berglundh *et al.*, 2018; Tanner; Stillman, 1993; Zheng *et al.*, 2015; Zhou *et al.*, 2022).

Nesses casos, pode-se apontar que a microbiota das infecções peri-implantares é muito semelhante à observada na bolsa periodontal de pacientes com periodontite, mas essa natureza pode variar em função da existência e do número de dentes remanescentes (van Winkelhoff, 2014). É notório que a perda de suporte ósseo nas infecções peri-implantites ocorre em velocidade significativamente maior do que nas periodontites, evidenciando que muitas peculiaridades na etiopatogênese dessas condições ainda escapam da compreensão (Zitzmann; Berglundh, 2008; Kotsakis; Olmedo, 2021).

Por outro lado, em pacientes imunocomprometidos ou cuja peri-implantite advém de falhas de controle de infecção, resultando na contaminação precoce da superfície peri-implantar por patógenos externos, notadamente *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa* e bastonetes Gram-negativos da ordem *Enterobacterales*, o uso de antibióticos fica profundamente comprometido (Abdullah *et al.*, 2024; Kensara *et al.*, 2024).

De forma geral, o tratamento da mucosite peri-implantar e infecções análogas depende da persistência de antimicrobianos no sítio acometido, condição que pode ser atendida pelo uso tópico de géis ou soluções contendo antissépticos como o digluconato de clorexidina ou mesmo o peróxido de hidrogênio em várias formulações (Levin *et al.*, 2015; Machtei *et al.*, 2012; Marty *et al.*, 2016; Mombelli *et al.*, 2001; Mombelli; Lang, 1992; Quirynen *et al.*, 2002; Renvert *et al.*, 2006; Renvert *et al.*, 2008; Salvi *et al.*, 2007; Salvi *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2019).

Quanto aos antibióticos “*in situ*”, a elevada afinidade das tetraciclina pelo cálcio facilita sua utilização tópica, que passa a utilizar o tecido ósseo peri-implantar como parte de um sistema de liberação lenta da droga, destacando-se nesse intento a doxiciclina, minociclina ou a tetraciclina (Büchter *et al.*, 2004; Renvert *et al.*, 2006; Renvert *et al.*, 2008; Rokaya *et al.*, 2020; Salvi *et al.*, 2007; Salvi *et al.*, 2012; Schär *et al.*, 2013).

Em função de sua excelente atividade frente a anaeróbios Gram-negativos, o emprego de nitroimidazóis, como o metronidazol ou o ornidazol (Mombelli; Lang, 1992; Al-Khureif *et al.*, 2020), pode ser realizado, em associação com debridamento e raspagem do defeito ósseo e superfície do implante. Em função da reconhecida atividade sinérgica entre  $\beta$ -lactâmicos e o metronidazol sobre a microbiota anaeróbia e microaerófila de boca (Pavicic *et al.*, 1991), em particular os Gram-negativos, a associação amoxicilina-metronidazol vem avaliada sistemicamente como coadjuvante do tratamento local de debridamento e eliminação de contaminação, com resultados bastante favoráveis (Almohareb *et al.*, 2020), podendo ser considerada a associação de drogas com efeitos clínicos mais intensos e persistentes (Shibli *et al.*, 2026).

A estrutura de biofilme associado às infecções peri-implantares e periodontais acaba por limitar a ação de antibióticos utilizados sistemicamente (Sedlacek; Walker, 2007). Nos últimos anos, ficou claro que os benefícios de antimicrobianos sistêmicos e tópicos no tratamento das infecções peri-implantares esteve aquém do que se esperava caso a supressão da microbiota fosse o principal ou único fator determinante (Kotsakis; Olmedo, 2021), abrindo caminho para o desenvolvimento de outras modalidades terapêuticas, como as terapias fotodinâmicas e de modulação do reparo e osseointegração.

As terapias antimicrobianas empíricas vêm sendo comparadas com outras modalidades de tratamento peri-implantar, como a terapia fotodinâmica associada a um maior controle de biofilme e da resposta inflamatória, mostrando resultados semelhantes entre os grupos, mas sem o inconveniente do aumento da seleção de microrganismos resistentes a antibióticos (Wang *et al.*, 2019; Al-Khureif *et al.*, 2020; Zhao *et al.*, 2021). Em extenso trabalho de revisão sistemática da literatura, Tonon e Rastelli (2025) evidenciaram que o emprego de diferentes modalidades de terapia fotodinâmica era capaz de afetar os parâmetros microbiológicos das infecções peri-implantares de forma mais pronunciada e persistente do que o emprego sistêmicos de antibióticos ou quimioterápicos.

### **C) Periodontites e gengivite necrosante**

As periodontites são infecções anaeróbias mistas de caráter sinérgico, sendo o sulco gengival e o biofilme subgengival o habitat com maior diversidade microbiana da boca (Feres *et al.*, 2015). Além da perda precoce de elementos dentais, as periodontites vêm sendo continuamente implicadas não apenas na perda de qualidade de vida, mas também da deterioração da saúde sistêmica, sendo numerosas as pesquisas que implicam a participação de microrganismos periodontais em enfermidades cardiovasculares, respiratórias, metabólicas, renais, neurológicas, entre outras. Diversas e amplas revisões da literatura estão disponíveis sobre esses aspectos (Genco; Sanz, 2020; Romandini *et al.*, 2026; Villoria *et al.*, 2024; Winning; Linden, 2015; Wu *et al.*, 2026).

Entretanto, segundo Botelho *et al.* (2025), quando os dados de diferentes estudos que avaliaram o efeito clínico de antibióticos no tratamento dessas infecções são analisados, observa-se falta de dados seguros sobre sua eficácia, em função da multiplicidade de critérios e a dificuldade de homogeneizá-los em análise sistemática.

O emprego de antibióticos e quimioterápicos com atividade antibacteriana no tratamento das periodontopatias pode ser dividido em duas grandes categorias, o uso sistêmico e o emprego tópico (Gandhi *et al.*, 2025; Ilyes *et al.*, 2024; Kondreddy *et al.*, 2025). Nas duas condições faltam estudos clínicos controlados, com número satisfatório de participantes e critérios de análise bem definidos, que possam de fato evidenciar os benefícios inequívocos desse emprego (Botelho *et al.*, 2025). Assim, os trabalhos citados aqui fornecem evidências parciais e limitadas de possíveis efeitos e

indicações de antibioticoterapia na terapêutica da periodontite em suas variadas formas.

Esses fármacos, desde a tetraciclina original, passando pela doxiciclina e minociclina, apresentam amplo espectro de ação frente a anaeróbios bucais, podendo ser empregadas no tratamento de quadros mais agressivos e necrosantes de enfermidades periodontais infecciosas (Li *et al.*, 2026). Por outro lado, o emprego sistêmico desses agentes, só encontra respaldo no tratamento de infecções periodontais e/ou peri-implatares, em função de elevados níveis de resistência a alguns desses antibióticos, que deixaram de ser utilizados no tratamento de infecções graves de cabeça e pescoço ou na área médica (Sobottka *et al.*, 2012).

A desvantagem do emprego sistêmico de tetraciclinas, em função da sua afinidade com o cálcio, deixa de sê-lo quando se faz o emprego tópico desses antimicrobianos, o que converteria a superfície dental e o tecido ósseo em dispositivos de liberação lenta dos fármacos (Li *et al.*, 2026), existindo inúmeros dispositivos de liberação lenta dessas drogas, principalmente para tratamento das infecções periodontais e peri-implantares (Sinha *et al.*, 2014; Soysa *et al.*, 2025).

O emprego sistêmico de antibióticos estaria mais restrito à periodontite agressiva, quadros mais severos de periodontite crônica e aos casos de enfermidades periodontais necrosantes (a periodontite necrosante e a gengivite necrosante), quando observa-se intensa invasão microbiana aos tecidos periodontais do paciente (Arweiler *et al.*, 2013; Arweiler *et al.*, 2014; Seymour *et al.*, 1995; Slots *et al.*, 2004), onde anaeróbios Gram-negativos dos gêneros *Fusobacterium*, *Treponema*, *Selenomonas*, *Porphyromonas* e *Prevotella*, nas leões necrosantes (Haas *et al.*, 2025; Herrera *et al.*, 2018), associados ao microaerófilo *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, na periodontite agressiva, formam amplos complexos microbianos (Socransky *et al.*, 1998).

O uso sistêmico de antimicrobianos em pacientes com quadros avançados de periodontite crônica é capaz de prover elevadas concentrações de drogas, como metronidazol, tetraciclina, doxiciclina e minociclina exatamente na superfície do defeito ósseo (Botelho *et al.*, 2025), sendo que a associação amoxicilina/ácido clavulânico e amoxicilina/metronidazol são as que apresentam maior atividade no interior de biofilmes bucais (Sedlacek; Walker, 2007).

A associação amoxicilina e metronidazol, no tratamento medicamentoso das periodontites agressivas, periodontites crônicas avançadas e necrosantes (Borges *et al.*, 2017; Casarin *et al.*, 2012; Pavicic *et al.*, 1991; Pavicic *et al.*, 1994; Winkel *et al.*, 2001; Theodoro *et al.*, 2017; Theodoro *et al.*, 2018; Zandbergen *et al.*, 2016) necessita ser continuamente avaliada pelo fato de que a maioria das espécies proeminentes nesses processos mostrar ampla diversidade de genes que codificam penicilinases e cefalosporinas (Kulali *et al.*, 2022), sendo que essa resistência já era conhecida desde finais do século XX (Dupin *et al.*, 2015; Fosse *et al.*, 1999; Kuriyama *et al.*, 2001; Kuriyama *et al.*, 2005; Nyfors *et al.*, 1999).

A despeito da eficácia da associação entre  $\beta$ -lactâmicos e nitroimidazóis (Anyiam; Faith, 2024; Dabija-Wolter *et al.*, 2018), isolados altamente resistentes ao metronidazol vem sendo caracterizados em anos recentes, fenômeno bastante incomum fora do gênero *Bacteroides*, até então (Turnheer *et al.*, 2023; Wolf; Stingu, 2023). Por outro lado, o uso prolongado desses fármacos não tem produzido alterações significativas na susceptibilidade da microbiota bucal a esse nitroimidazol (Dahlen; Preus, 2017).

A despeito dessas considerações, a utilização da associação amoxicilina/metronidazol nos quadros de periodontite mais severos, agressivos ou necrosantes possui bom suporte na literatura, considerando sua capacidade de reduzir a invasão tecidual bacteriana, reduzir significativamente a inflamação local e melhorar os principais indicadores clínicos, como profundidade clínica de sondagem das bolsas periodontais e sangramento à sondagem (Casarin *et al.*, 2012; Ilyes *et al.*, 2024; Kondreddy *et al.*, 2025; Winkel *et al.*, 2001).

Embora as periodontites apresentem todas as características de infecções anaeróbias mistas, com o odor pútrido, marcado metabolismo proteolítico bacteriano, inflamação intensa provocando a reabsorção dos tecidos de suporte dental, por vezes com necrose tecidual, as infecções periodontais recorrentes, particularmente aquelas associadas a tratamento antimicrobianos prévios, acabam selecionando uma microbiota com diversos microrganismos exógenos ao ambiente bucal original, com menor sensibilidade aos  $\beta$ -lactâmicos, como os membros das famílias *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonadaceae*, de forma que o emprego de fluoroquinolonas, muito ativas sobre esses organismos exógenos, e o metronidazol já foi avaliado com resultados favoráveis (Rams *et al.*, 1992).

Contudo, a despeito de todos os estudos abordando a utilização de amoxicilina em associação com o metronidazol nas infecções periodontais, a primeira droga a ser amplamente estudada como adjuvante no tratamento das periodontites, principalmente nas suas formas mais agressivas, foi a tetraciclina (Seymour *et al.*, 1995).

Se a associação de amoxicilina e metronidazol possui amplo apoio em uma literatura científica e no conhecimento que se possui sobre a etiologia das periodontopatias, com maciça participação de anoxibiontes produtores de  $\beta$ -lactamases, mas sensíveis ao metronidazol, e oxibiontes sensíveis à amoxicilina, outros esquemas de “*full-mouth disinfection*”, ou quimiotratamento das bolsas periodontais com antibióticos se mostram mais precários em suas bases científicas, como o uso da azitromicina. Essa droga não é especialmente ativa frente a microrganismos periodontopatogênicos, tampouco sobre patógenos exógenos presentes no periodonto, o que confirma sua modesta eficácia e na transitoriedade dos seus resultados clínicos (Elhasan *et al.*, 2025).

Como também ocorre com as peri-implantites, as infecções periodontais vêm recebendo atenção quando ao uso de antibioticoterapia tópica como coadjuvantes da raspagem e alisamento coronorradicular, destacando-se o emprego de tetraciclina e suas sucedâneas, bem como o metronidazol, quase sempre na forma de géis, fibras e membranas impregnadas desses fármacos. Quanto às tetraciclina (tetraciclina, doxiciclina, minociclina) a utilização de soluções aquosas, géis, fibras e membranas tem mostrado melhorias na redução de profundidade clínica de sondagem, níveis de inserção periodontal e redução nos parâmetros clínicos inflamatórios (Lu; Chei, 2005; Rocha *et al.*, 2015; Sinha *et al.*, 2014; Soysa *et al.*, 2025; Wennström *et al.*, 2001), sendo que essa classe de fármacos apresenta atividade inibitória sobre proteases neutrofílicas (Golub *et al.*, 1984) e ação anti-inflamatória direta em concentrações mais elevadas, o que ocorre quando dispositivos de liberação lenta são empregados (Sapadin; Fleischmajer, 2006; Tilakaratne; Soory, 2014).

Outras associações de drogas tópicas, como minociclina e metronidazol já se mostraram inicialmente capazes de produzir modificações significativas na microbiota periodontopatogênica, melhora de indicadores clínicos ou nos indicadores inflamatórios nas periodontites crônicas severas e casos agressivos (Pandit *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2024). Entretanto, não se pode desprezar o fato de que membros

da família Enterobacteriaceae estão entre os principais patógenos respiratórios e que vivem em bolsas periodontais e peri-implantares e podem rapidamente adquirir resistência às tetraciclinas e são naturalmente resistentes ao metronidazol (Jepsen *et al.*, 2022).

Independentemente do fármaco utilizado, tanto no tratamento das peri-implantite e das periodontites, o resultado sempre irá sofrer influência da qualidade do tratamento local realizado, da colaboração do paciente em melhorar as condições de higiene bucal e de utilizar os agentes antimicrobianos segundo a prescrição, sem contar os inúmeros efeitos colaterais (metabólicos, hepáticos, renais, de hipersensibilidade, neurológicos, entre outros) e a seleção de microrganismos multirresistentes, limitando o emprego crônico desses agentes (Rams; Slots, 1996; Walker, 1996).

Por outro lado, se corretamente utilizados, esses esquemas de uso sistêmico ou tópico de antimicrobianos acaba reduzindo o tempo de tratamento periodontal, oferecendo certo conforto para o paciente e mostrando uma relação custo-benefício favorável, considerando-se as opções cirúrgicas (Braegger, 2005; Heasman *et al.*, 2011; Teughels *et al.*, 2020).

#### **D) Infecções Endodônticas e Abscessos Periapicais**

As infecções endodônticas e periapicais são o resultado da invasão dos tecidos do complexo dentina-polpa por microrganismos bucais, quase sempre como resultado de cárie dental, periodontite lateral ou fatores traumáticos (Gulabivala; Ng, 2023; Ritwik *et al.*, 2020; Sulaiman *et al.*, 2020), com o aumento progressivo das populações de bactérias anaeróbias, com o passar do tempo (Sundvist *et al.*, 1998; Tanner; Stillman, 1993). Dentre esses patógenos destacam-se os gêneros *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* e os estreptococos anaeróbios obrigatórios ou facultativos (Lana *et al.*, 2001; Sundvist *et al.*, 1998; Zhou *et al.*, 2023).

A utilização de antibióticos e quimioterápicos com atividade antimicrobiana, nesses casos, mostra-se restrita a pacientes que mostrem comprometimento sistêmico ou local mais pronunciado (Segura-Egea *et al.*, 2017), como febre e/ou trismo, devendo o tratamento estar embasado na sanitização do sistema de canais e demais compartimentos do complexo dentinopulpar por meio do tratamento endodôntico convencional, a necropulpectomia, seguida de descontaminação e

obturação dos canais (Kula *et al.*, 2021; Gulabivala; Ng, 2023; Siqueira *et al.*, 2007; Sundvist *et al.*, 1998).

Segundo Teoh *et al.* (2021), a necessidade de antibioticoterapia em associação ao tratamento clínico das infecções dentoalveolares agudas, como os abscessos dentoalveolares, somente faz sentido quando a infecção se alastra para fora do sistema de canais radiculares e não pode ser removida sem o risco de bacteremia intensa ou disseminação local da infecção, além de sobrecarregar os mecanismos de defesa do paciente. Nesses casos, o uso empírico de drogas, sem cultura e antibiograma, seria plenamente justificável (Kuriyama *et al.*, 2005).

Em casos de retratamento de canais, deve-se considerar uma pronunciada modificação da microbiota envolvida, com a substituição de grande parte dos anaeróbios por microrganismos muito menos sensíveis a condições ambientais desfavoráveis, como *Enterococcus faecalis* e leveduras bucais (Peciulienė *et al.*, 2001; Sundvist *et al.*, 1998). Diante desses agentes, procedimentos cirúrgicos e a substituição de curativos de demora poderão resultar em resolução do caso (Gomes *et al.*, 2003; Gulabivala; Ng, 2023; Manzur *et al.*, 2007; Tufenkci; Yilmaz, 2020; Xavier *et al.*, 2013).

Quando antibióticos são necessários, amoxicilina e azitromicina são as drogas mais utilizadas, devendo-se considerar a possibilidade de emprego da clindamicina quando houver comprometimento ósseo mais pronunciado ou quando a sintomatologia evidenciar envolvimento mais profundo dos tecidos (Zhou *et al.*, 2023). A presença de microrganismos Gram-positivos dos gêneros *Peptostreptococcus*, *Streptococcus*, *Actinomyces* e *Propionibacterium* (Engström, 1964; Fabricius *et al.*, 2006; Gomes *et al.*, 2003; Lana *et al.*, 2001; Xia; Baumgartner, 2004), com modesta susceptibilidade ao metronidazol (Lana *et al.*, 2001), impede a utilização desse quimioterápico como único agente antimicrobiano no tratamento medicamentoso sistêmico, sendo que essa problemática pode ser solucionada pelo emprego concomitante de amoxicilina ou uma cefalosporina.

A associação de metronidazol e amoxicilina, no suporte medicamentoso das infecções periapicais tem espectro de ação comparável ou próximo ao observado para amoxicilina-ácido clavulânico, porém a um custo financeiro menor para o paciente, mas com maior ocorrência de efeitos indesejados (Segura-Egea *et al.*, 2017). Mesmo quando microrganismos resistentes aos  $\beta$ -lactâmicos estão presentes nas infecções

odontogênicas supurativas, essa associação com metronidazol reduz significativamente a sintomatologia, visto que os principais gêneros microbianos resistentes às penicilinas são exatamente os mais sensíveis aos nitroimidazóis (Anyiam; Faith, 2024; Dabija-Wolter *et al.*, 2018; Kuriyama *et al.*, 2005).

O papel da eliminação local do conteúdo purulento não pode ser subestimado. Com a formação de abscessos periapicais, a drenagem via sistema de canais ou cirúrgica torna-se premente (Jacques; Allen, 2026; Segura-Egea *et al.*, 2017). Nesse sentido, Kuriyama *et al.* (2005) evidenciaram que a resolução clínica de casos de abscessos periapicais com o uso de fenoximetilpenicilina (penicilina V) ou amoxicilina ocorria mesmo quando microrganismos resistentes a essas drogas estavam presentes, desde que a drenagem pudesse ter sido corretamente implementada, o que evidencia a importância do tratamento local.

Por outro lado, a presença de cápsula fibrosa ao redor do conteúdo purulento de abscessos reduz significativamente a penetração de agentes antimicrobianos no interior da massa líquida ou pastosa, o que é agravado pela presença de grande conteúdo enzimático do hospedeiro e bacteriano, hidrolisando estruturas teciduais e que pode sequestrar o agente antibacteriano, isso sem considerar a grande quantidade de  $\beta$ -lactamases e outras enzimas inativadoras de antimicrobianos da microbiota bucal (Brook, 2016; Heim *et al.*, 2017), de bastonetes da ordem *Enterobacterales* (Jain *et al.*, 2021; Madec *et al.*, 2017; Ruppé *et al.*, 2020) e do gênero *Staphylococcus* (Brook, 2007; Neelam *et al.*, 2022), que são os principais agentes microbianos envolvidos nas infecções de cabeça e pescoço, bem como nas complicações associadas ao tratamento tardio ou inadequado dessas condições (Brook, 2016; Qu *et al.*, 2018; Weise *et al.*, 2019).

O próprio pH e ausência de oxigênio molecular no interior de abscessos, na região de cabeça e pescoço, são elementos que comprometem muito a ação de aminoglicosídeos e quinolonas (Levi; Eusterman, 2011), em particular as primeiras drogas desse grupo, como o ácido nalidíxico, posto que necessitam da presença de proteínas expressas apenas em condições redox oxidadas para penetrarem no citoplasma bacteriano (Brook, 2007).

De uma forma geral, a impossibilidade de eliminação dos tecidos necróticos e conteúdo purulento acaba condicionando o retorno do processo enfermiço (Brook, 2007), o que requer a utilização de métodos diferenciados de abordagem, como a

oxigenoterapia hiperbárica (Finegold; Rosenblatt, 1973). Em casos de difícil eliminação de todo o conteúdo séptico ou tecido necrótico, a oxigenoterapia hiperbárica, que aumenta a angiogênese e reduz a invasão microbiana dos tecidos ainda dotados de vitalidade (Brook, 2016).

A maior proporção de anaeróbios obrigatórios na microbiota associada a essas infecções purulentas, com grande participação de *Parvimonas micra*, *Prevotella* spp., *Streptococcus anginosus*, *Porphyromonas gingivalis* e fusobactérias, acaba por direcionar o clínico para o emprego de amoxicilina ou azitromicina, ou mesmo cefoxitina (Abdullah *et al.*, 2024), clindamicina (Jacques; Allen, 2026; Sobottka *et al.*, 2012), associação amoxicilina-ácido clavulânico (via oral), ampicilina-sulbactam (via parenteral). quando a infecção passa a ameaçar espaços mais profundos na face, podendo se converter em infecções graves, como a celulite orbital ou a angina de Ludwig (Jacques; Allen, 2026).

### **E) Celulites e Fasciites Necrosantes**

As celulites infecciosas são condições severas que se manifestam como resultado de intensa proliferação microbiana atingindo os tecidos moles de cabeça e pescoço, com severo envolvimento subcutâneo e se aprofundando por entre as fáscias musculares, a partir de sistemas de canais radiculares infectados ou outras enfermidades infecciosas localizadas, como a pericoronarite, produzindo inflamação aguda e difusa (Giunta-Crescente *et al.*, 2018; Plusciauskaite; Bojarskas, 2025).

Dentre os quadros de celulite destaca-se a angina de Ludwig, com profundo comprometimento bilateral dos espaços submandibular, sublingual e submentoniano, com formação de gás, necrose tecidual e disseminação do conteúdo séptico por sobre os planos das fáscias musculares e disseminação para os espaços profundos do pescoço e mediastino (Jacques; Allen, 2026).

A microbiota dessas condições não difere significativamente daquela oriunda das infecções endodônticas e periapicais, mas é evidente a participação de microrganismos da pele, tanto do gênero *Staphylococcus*, particularmente *S. aureus*, quanto *Streptococcus* spp. (Abdullah *et al.*, 2024; Bystritsky, 2021; Plusciauskaite; Bojarskas, 2025).

Embora a separação entre celulites infecciosas e a fasciite necrosantes seja, acima de tudo, didática, tendo a celulite uma manifestação superficial aguda e a

fasciite necrosante um desenvolvimento mais profundo e severo, é bastante comum abordagens que reúnam essas condições, sendo a fasciite uma condição de emergência clínica, com a velocidade de necrose tecidual e o comprometimento sistêmico mais intenso e repentino (Bystritsky, 2021).

Embora tidas até recentemente como infecções com predomínio de bactérias anaeróbias facultativas, a presença de gás e necrose tecidual na fasciite necrosante e o aprimoramento dos métodos para cultivo e caracterização de infecções anaeróbias obrigatórias mostra que a etiologia dessas condições é mais complexa (Finegold; Rosenblatt, 1973), onde anaeróbios bucais passam a compor parcela significativa da microbiota envolvida (Abdullah *et al.*, 2024).

De acordo com Van der Merwe *et al.* (2023), os anaeróbios bucais são os principais microrganismos ligados às celulites e fasciites na região de cabeça e pescoço, mas aspectos técnicos relativos à coleta, transporte e processamento dos espécimes acabam dificultando o isolamento de microrganismos mais sensíveis ao oxigênio molecular, colaborando para a ideia errônea de que essas condições estariam mais ligadas à microbiota da pele. A susceptibilidade microbiana de isolados de celulites faciais às associações de  $\beta$ -lactâmicos com metronidazol, bem como o efeito de drogas voltadas para os anoxibiontes reforçam essa visão (Plusciauskaite; Bojarskas, 2025).

As infecções de tecido mole podem ser mais localizadas ou até se converterem em processos amplamente disseminados capazes de atingir os espaços profundos de cabeça e pescoço, com possibilidade de sepse e mediastinite, onde o diagnóstico preciso e precoce é o principal fator capaz de minimizar a ocorrência de sequelas ou risco de óbito (Bali *et al.*, 2015; Velhonoja *et al.*, 2019), o qual pode se deu em 5,8% dos casos reportados por Blankson *et al.* (2019).

Os tratamentos iniciais para as celulites infecciosas abordavam o papel de estreptococos e *S. aureus* sensíveis à meticilina, recomendando-se o emprego de azitromicina, cefalexina, oxacilina, clindamicina ou amoxicilina, com ou sem associação com ácido clavulânico (Abdullah *et al.*, 2024; Bystritsky, 2021). Quando se observava a presença de linhagens de *S. aureus* resistente à meticilina, as drogas de escolha recaíam sobre clindamicina, vancomicina e novas fluoroquinolonas, como a delafloxacina (Bystritsky, 2021; Pullman *et al.*, 2017). Essa última droga tem se mostrado eficaz frente a linhagens de *S. aureus* resistente à meticilina e às

fluoroquinolonas mais empregadas, como a ciprofloxacina (Pullman *et al.*, 207; McCurdy *et al.*, 2017). Entretanto, essas recomendações são omissas quanto à participação de anaeróbios obrigatórios na etiologia desses quadros, de forma que a utilização de antimicrobianos de amplo espectro acaba sendo a orientação mais comum.

Assim, o tratamento cirúrgico dessas condições é de extrema importância, mantendo o paciente com terapias de suporte em ambiente hospitalar e antimicrobianos. Dada à ampla gama de microrganismos envolvidos nas celulites e fasciites de origem odontogênica e a severidade dos casos descritos na literatura, numerosas são as abordagens de antibióticos e quimioterápicos empregados, sendo que realização de antibiograma, mesmo que voltado para bastonetes entéricos, estreptococos e estafilococos, deve ser realizado e os resultados devem ser analisados associando-os às informações sobre padrões de susceptibilidade de anaeróbios obrigatórios (em regiões que não possibilitem a realização de cultura e antibiograma para anaeróbios).

Um exemplo dessa abordagem foi descrita por Sulaiman *et al.* (2020), que evidenciaram a extensa participação de *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. e bastonetes entéricos Gram-negativos nesses quadros de celulite orofacial, evidenciando padrões incomuns de susceptibilidade a antimicrobianos, com níveis de resistência incomuns para gentamicina, 33%; amoxicilina/ácido clavulânico, 29%; meropenem, ceftriaxona, azitromicina, 27%; ampicilina/sulbactam, 20%; ofloxacina, 13%; cefuroxima, levofloxacina, 11%; cefoperazona e rifampicina, 9%.

Abdullah *et al.* (2024) relata tratamentos de celulites faciais por meio do emprego de penicilina G, metronidazol, cefazolina e dicloxacilina como drogas de primeira escolha, particularmente frente a estreptococos, deixando-se a clindamicina como segunda escolha. Por outro lado, Plusciauskaite e Bojarskas (2025) mostraram que a combinação de penicilina G ou ampicilina e metronidazol foi efetiva em 61% e 60% dos casos, respectivamente, enquanto as combinações desse nitroimidazol com a cefuroxima, uma cefalosporina de segunda geração, ou cefazolina mostraram resultados favoráveis em 76,9% dos pacientes. Ainda de acordo com esses autores, ciprofloxacino, cefoperazona-sulbactam e clindamicina poderiam se converter em escolhas alternativas aos  $\beta$ -lactâmicos para tratamento empírico inicial.

A associação de penicilinas ou cefalosporinas com o metronidazol está entre as estratégias mais defendidas de tratamento antimicrobiano, tendo, no geral, índices de fracasso próximos ou inferiores a 4% (Bhagania *et al.*, 2018), mas esses resultados certamente são bastante influenciados pelos padrões de prescrição e consumo de antimicrobianos em âmbito regional, uma vez que a maioria das linhagens bacterianas resistentes aos  $\beta$ -lactâmicos são isolados de pacientes com histórico de uso recente desses fármacos (Kuriyama *et al.*, 2005).

Alguns aspectos relativos à angina de Ludwig merecem considerações particulares. Em função do intenso quadro inflamatório na região sublingual, submentoniana e submandibular, observa-se a projeção do assoalho de boca e da língua para cima, podendo levar à obstrução das vias aéreas, de forma que a manutenção da integridade dessas últimas deve ser a preocupação inicial do tratamento instituído (Silva *et al.*, 2021; Wolfe *et al.*, 2011), seguida da criação de acesso cirúrgico para a drenagem do conteúdo séptico e a remoção do foco infeccioso, o que reduz significativamente o risco de desenvolvimento de sepse (Jacques; Allen, 2026).

#### **4.5. Cuidados adicionais no tratamento das infecções de cabeça e pescoço**

O uso do hemograma completo e proteína C reativa para avaliação das condições gerais dos pacientes e para acompanhamento da eficiência do tratamento e recuperação do paciente constitui procedimento frequente há décadas (Hammad *et al.*, 2022; Grillo *et al.*, 2023), principalmente quando associados à determinação da glicose sérica, particularmente para pacientes portadores de diabetes mellitus (Rahimi-Nedjat *et al.*, 2021).

Embora não exista unanimidade, a proteína C reativa é considerada um indicador válido da severidade da infecção, do tempo de internação e da efetividade do tratamento, respondendo de forma particularmente rápida à drenagem radical do conteúdo séptico (Heim *et al.*, 2018). O uso de tomografia para diagnóstico e para avaliação da evolução e extensão da infecção odontogênica é extremamente relevante, embora não se tenha uma comparação adequada com outros métodos de diagnóstico e acompanhamento por imagem (Grillo *et al.*, 2023).

Quanto aos leucócitos, valores de leucócitos acima de 11.000 células/mL (leucocitose) podem indicar risco elevado de complicações no tratamento (Neal *et al.*, 2022). Nesse sentido, quando a relação neutrófilos/linfócitos for maior do que 5,19 espera-se que o tempo de hospitalização seja mais prolongado (Dogruel *et al.*, 2017).

Infecções odontogênicas continuam letais, principalmente quando há atraso no diagnóstico e na implementação de um tratamento coerente (Grillo *et al.*, 2023;). Embora muitas possam ser as sequelas dessas infecções, o óbito sobrevém a partir do envolvimento das vias aéreas (Omeje *et al.*, 2017) ou comprometimento de múltiplos órgãos (Hassanein *et al.*, 2020).

Entre os sinais clínicos que sugerem um prognóstico mais reservado no tratamento hospitalar às infecções de cabeça e pescoço de origem odontogênica estão o trismo e a disfagia (Pham-Dang *et al.*, 2020; Hwang *et al.*, 2011), principalmente em pacientes diabéticos, onde a supressão de neutrófilos nos focos de infecção é uma realidade (Ueta *et al.*, 1993), além de predispor a uma maior ocorrência dessas infecções, ampliar o tempo de internação hospitalar e a letalidade desses quadros (Juncar *et al.*, 2014).

Em análise sistemática da literatura, Grillo *et al.* (2023) ressaltaram que além do diabetes mellitus, as imunossupressões, a dependência química de drogas lícitas, o uso de corticosteroides, a ocorrência de distúrbios mentais, condições precárias de higiene bucal e obesidade estão entre os fatores que levam às complicações e sequelas no tratamento das infecções orofaciais agudas, mesmo com o emprego de agentes antimicrobianos. Tempo de internação hospitalar pode ser tão longo quanto 2 a 3 meses, embora a média esteja entre uma e duas semanas (Opitz *et al.*, 2011).

#### **4.6. Prevenção da disseminação de focos de infecção e de microrganismos bucais: antibioticoterapia profilática em odontologia**

O uso profilático de antibióticos e quimioterápicos com atividade antimicrobiana em Odontologia objetiva limitar ou impedir a disseminação de infecções metastáticas, como a endocardite infecciosa, e a disseminação local ou sistêmica de processos sépticos já estabelecidos na boca e adjacências (Poveda-Roda *et al.*, 2007; Upadhyay *et al.*, 2012).

Infelizmente, a falta de critérios que justifiquem a utilização desses fármacos faz com que seu uso seja considerado desnecessário em até 80% dos casos (Gross

et al., 2021; Stein et al., 2018; Suda et al., 2019), com efeitos colaterais se manifestando em cada 1/1000 prescrições (Gross et al., 2021).

#### **4.6.1. Requisitos para profilaxia**

Para delinear os requisitos para utilização de antibioticoterapia profilática, Peterson (1990) sugeriu 5 princípios norteadores, que são:

1) O risco de infecção com a realização do procedimento cruento deve ser elevado, da mesma forma que as possíveis consequências da infecção devem ser impactantes para a saúde do paciente;

2) Deve-se dar grande atenção à seleção do antibiótico a ser utilizado, considerando os possíveis efeitos indesejados e a etiologia do quadro infeccioso que pode se instalar ou se disseminar;

3) Deve-se favorável manter níveis elevados de antimicrobianos;

4) O tempo de manutenção da antibioticoterapia profilática deve ser o menor possível;

5) A exposição dos pacientes aos antimicrobianos deve ser a menor possível, como resultado da observação dos princípios anteriores a este.

Torna-se muito difícil a realização de estudos clínicos e epidemiológicos envolvendo o uso de antibioticoterapia profilática em Odontologia, visto que ela se destina a impedir a disseminação das infecções preexistentes para sítios anatomicamente próximos ou distantes, além de reduzir o risco de estabelecimento de infecção grave em paciente com predisposição submetido a procedimento cruento.

Entretanto, estudos de acompanhamento de casos sugerem que a antibioticoterapia profilática pode ter um impacto favorável na redução dos riscos (Lockhart *et al.*, 2020), embora o conhecimento sobre o emprego de agentes antibióticos na prevenção de sequelas, na endocardite infecciosa e infecções articulares ainda é bastante heterogêneo (Lockhart *et al.*, 2020).

As orientações da American Heart Association, para prevenção de endocardite infecciosa, sugerem que antimicrobianos sejam usados profilaticamente apenas nos casos de risco elevado, desconsiderando os casos de risco intermediário, sendo que apenas 16% dos dentistas consultados por Lockhart *et al.* (2020) consideraram claras e seguras essas orientações. A maioria dos profissionais se sente insegura para determinar se o paciente deve ou não receber a antibioticoterapia profilática,

preferindo que o cardiologista, o médico cirurgião ou o ortopedista se manifestem (Lockhart *et al.*, 2020).

Dessa forma, qualquer uso de antimicrobianos em Odontologia deve passar por um programa de aprimoramento profissional visando manter o foco na redução do uso geral desses fármacos e eliminar o emprego abusivo, fruto de insegurança do profissional e pressões por parte dos próprios pacientes, o que reduziria a ocorrência de reações adversas, como as hipersensibilidades, e o impacto do fenômeno de resistência bacteriana, que tantas mortes provoca (Al-Khatib *et al.*, 2022; Goff *et al.*, 2022).

#### **4.6.2. Profilaxia para endocardite**

A boca é a principal fonte de contaminação para o desenvolvimento de bacteremia transitória associada à endocardite infecciosa e às infecções de próteses articulares (Lockhart *et al.*, 2020).

A percepção da existência de correlação entre procedimentos cruentos e a ocorrência de endocardite infecciosa remonta à década de 1950, sendo que as primeiras orientações sobre o uso de antibioticoterapia profilática surgiram em 1955, a partir da *American Heart Association* (Jones *et al.*, 1955). Dada a participação predominante de estreptococos  $\alpha$ -hemolíticos nessas infecções cardíacas, logo se postulou o papel dos atendimentos odontológicos que produzissem sangramento no desenvolvimento de bacteremias capazes de levar à endocardite infecciosa, embora até os dias atuais faltam evidências conclusivas de que esses procedimentos bucais tenham uma íntima associação com as infecções do endocárdio e das válvulas cardíacas (Hussein *et al.*, 2022).

Diversas condições podem facilitar a implantação de microrganismos nas válvulas cardíacas e no endocárdio, destacando-se a ocorrência de endocardite prévia, válvulas cardíacas protéticas, doenças cardíacas cianóticas congênitas (tipos: doença de Fallot, transposição das grandes artérias cardíacas, atresia da válvula tricúspide e anomalia de Ebstein) e doença valvular prévia (Santos *et al.*, 2025), que aumentam a ocorrência da endocardite infecciosa em até 100 vezes, em comparação com a população em geral (Gersony *et al.*, 1993; Östegard *et al.*, 2018; Steckelberg ; Wilson, 1993; Tubiana *et al.*, 2017; Vähäsarja *et al.*, 2022; Weiss *et al.*, 2000), com nítida predileção pela população masculina, que representa de 57% a 70% dos casos (De Simone *et al.*, 2021; Jensen *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2026; Miguel-Yanes *et al.*, 2022;

Sousa *et al.*, 2021; Santos *et al.*, 2025), embora sua letalidade seja maior entre as mulheres (Grillo *et al.*, 2025; van den Brink *et al.*, 2017).

No Brasil, a incidência dessa condição é de mais frequente do que em países industrializados (Que; Moreillon, 2011; Tleyjeh *et al.*, 2007), ao redor de 17 casos por 100.000 habitantes/ano (Santos *et al.*, 2025). Dados das regiões Sul e Sudeste, reunidos por Santos *et al.* (2025), mostram uma elevada mortalidade hospitalar, variando de 22,3% a 45,8%, requerendo cuidados intensivos, particularmente cirúrgicos.

A endocardite infecciosa está profundamente associada a microrganismos que comumente são encontrados como parte da microbiota da pele e das mucosas, particularmente os gêneros *Streptococcus* e *Staphylococcus*, particularmente *S. aureus*, com aumento consistente da frequência de infecções por esses últimos (Giannitsioti *et al.*, 2021; Ruiz-Beltran *et al.*, 2022), que tendem a ser muito pouco susceptíveis aos antimicrobianos mais utilizados nos protocolos de antibioticoterapia profilática pelo cirurgião-dentista.

Outro aspecto relevante associado à etiologia das endocardites infecciosas é a ocorrência de hemocultura negativa, que pode se apresentar em até 35% dos casos, condição geralmente ligada ao uso de antibióticos e/ou presença de microrganismos mais exigentes e cujas necessidades de cultivo normalmente são negligenciadas (Santos *et al.*, 2025), como microrganismos anoxibiontes bucais.

Embora os estreptococos e estafilococos dominem amplamente a etiologia da endocardite infecciosa, o gênero *Enterococcus* também merece destaque, particularmente em pacientes idosos (Buerger *et al.*, 2025; Lemos *et al.*, 2021) ou apresentando comorbidades severas (Buerger *et al.*, 2025). Esses cocos Gram-positivos estão frequentemente associados à etiologia das infecções endodônticas refratárias (Lima; Facury, 2026; Sultan *et al.*, 2025), elevando ainda mais a necessidade de cuidados de biossegurança por parte do cirurgião-dentista na prevenção da endocardite infecciosa.

A relação entre a etiologia da endocardite infecciosa e a composição da microbiota da mucosa bucal reforça ainda mais a necessidade de cuidados para a manutenção da saúde bucal e pouca importância se dá ao risco que a bacteremia transitória, ligada a esses procedimentos cruentos, pode ter no desenvolvimento da infecção cardíaca, sendo a Odontologia citada como mais uma das profissões

envolvidas nos “*endocarditis teams*”, ao lado de outras ligadas ao suporte humano do paciente, como o serviço social e psicologia (Santos *et al.*, 2025).

Embora exista ênfase nas entidades de classe ligadas à Odontologia quanto à prevenção da endocardite, pouco conhecimento sobre o habitat da maioria dos patógenos microbianos envolvidos em sua etiologia parece existir fora do círculo odontológico e as condições bucais dos pacientes raramente são objeto do estudo de grupos médicos.

Embora a correlação entre a ocorrência de bacteremias transitórias e endocardite infecciosa seja bastante reconhecida e parcela significativa dos microrganismos envolvidos na etiologia dessa grave infecção resida na boca (Jones *et al.*, 1955), o papel de procedimentos odontológicos cruentos no desenvolvimento dessa enfermidade ainda é objeto de discussões, uma vez que o controle do biofilme microbiano bucal e mesmo a mastigação podem levar a quadros muito mais frequentes de bacteremia e que não poderiam ser prevenidos com o auxílio da antibioticoterapia profilática, mas apenas com a melhora das condições bucais dos pacientes e higiene.

Alguns dados apontam que a não utilização de antibioticoterapia profilática pode estar associada a aumentos na incidência de endocardite infecciosa em pacientes odontológicos submetidos a procedimentos cruentos (Dayer *et al.*, 2015), com outros estudos apontando que a utilização da antibioticoterapia profilática não reduz significativamente a ocorrência de endocardite infecciosa estreptocócica, a mais comum após procedimentos odontológicos (Vähäsarja *et al.*, 2022).

De acordo com Hussein *et al.* (2022), quatro conjuntos de protocolos clínicos para prevenção de endocardite se destacam:

- a) American Heart Association-AHA (2021), Estados Unidos da América do Norte;
- b) National Institute for Health and Care Excellence-NICE (2016), Reino Unido;
- c) The Japanese Circulation Society-JCS (2017), Japão;
- d) European Society of Cardiology-ESC (2015), União Europeia.

Ainda segundo Hussein *et al.* (2022), os protocolos da JCS e NICE apresentariam maior rigor de desenvolvimento, ficando os demais em nível intermediário. Desses protocolos clínicos, verifica-se que a AHA se utiliza de consultas

a especialistas para elaboração, enquanto os demais instrumentos (NICE, JCS, ESC) são resultado de consenso entre diferentes grupos de trabalho envolvidos.

Na prevenção da endocardite infecciosa, o principal objetivo da antibioticoterapia profilática é reduzir a intensidade da bacteremia transitória e a sua duração.

A Tabela 1 apresenta o conjunto dos quatro protocolos acima mencionados para minimizar a bacteremia transitória, após procedimento odontológico. Contudo, são protocolos que objetivam associar o grau de exposição da corrente sanguínea por um lado, com a intensidade da contaminação de outro. São formulações racionais, mas empíricas.

Nesse sentido, Diz Dios *et al.* (2006) compararam, por meio de cultura em diferentes condições redox, o efeito que o uso de amoxicilina, clindamicina e moxifloxacina na intensidade e extensão de quadros bacterêmicos transitórios. Seus resultados reforçaram o papel preventivo da amoxicilina na redução da bacteremia, tendo se apresentado como o fármaco mais eficaz sobre *Streptococcus* spp., os microrganismos mais associados às endocardites bacterianas subagudas pós-bacteremia de procedimentos odontológicos. Cabe ressaltar que a moxifloxacina mostrou resultados muito próximos à amoxicilina e os autores recomendam seu emprego em quadros nos quais os  $\beta$ -lactâmicos não devem ser prescritos, como pacientes com histórico de anafilaxia às penicilinas. A clindamicina mostrou os piores resultados.

O aumento na ocorrência de endocardite infecciosa após procedimentos odontológicos cruentos fez com que a NICE, entidade britânica, viesse a reavaliar seus protocolos de 2015 (Dayer *et al.*, 2015) no ano seguinte (2016), admitindo a necessidade de antibioticoterapia profilática para os pacientes de alto risco, como aqueles com histórico de endocardite infecciosa prévia (sem há sequelas valvulares e cardíacas nesses pacientes) e aqueles submetidos a procedimentos cruentos com elevado risco de bacteremia severa (<https://www.nice.org.uk/guidance/CG64/chapter/Recommendations#prophylaxis-against-infective-endocarditis>).

Os dados da Tabela 1 evidenciam que, embora ligeiramente diferentes, os quatro protocolos se sobrepõem em sua essência e mostram preocupação em reduzir o uso abusivo e desnecessário de antimicrobianos, ao mesmo tempo em que focam

nas condições cardíacas dos pacientes e na intensidade da bacteremia transitória oriunda de procedimentos odontológicos.

Aspecto que merece consideração reside nos protocolos da AHA, JCS e ESC, que recomendam o uso de cefalosporinas para os casos de alergia às penicilinas mediadas por fenômenos imunológicos não dependentes da produção de IgE, ou seja, hipersensibilidade não anafilática, ao passo que, nos casos de anafilaxia, o paciente deve ser considerado alérgico a todos os  $\beta$ -lactâmicos e receberá um macrolídeo (azitromicina ou claritromicina) como fármaco alternativo.

A NICE britânica não diferencia o tipo de hipersensibilidade, considerando os alérgicos a um  $\beta$ -lactâmico como se essa condição se estendesse a todas as drogas do grupo, recomendando apenas o uso de azitromicina e claritromicina nesses casos, onde a clindamicina também deixou de ser recomendada em função do elevado potencial desse fármaco em alterar a microbiota intestinal (disbiose da microbiota intestinal), favorecendo a ocorrência de colite pseudomembranosa causada por *Clostridioides difficile* mesmo após emprego em dose única (Thornhill *et al.*, 2015; Thornhill *et al.*, 2017). Esse protocolo parece, aos autores do presente estudo, uma abordagem mais coerente e conservadora.

Tabela 1. Fatores de risco para o desenvolvimento de endocardite infecciosa em pacientes submetidos a atendimento odontológico segundo os principais grupos de trabalho.

| Critério em análise para AP*                                         | Protocolos clínicos de Prevenção                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                      | AHA, 2021                                                                                                                                                                                                                         | NICE, 2015                                                                                                                                         | JCS, 2017                                                                                                                                                                                                  | ESC, 2015                                                                                                                                           |
| <b>Pacientes de risco submetido a atendimento odontológico</b>       | - válvula cardíaca protética;<br>- histórico de EI previamente;<br>-doença cardíaca congênita com sequelas;<br>-transplantados com valvulopatias.                                                                                 | - EI prévia, cardiomiopatia hipertrófica ou doença congênita, estenose valvular e regurgitamento de sangue, próteses valvulares.                   | - válvulas cardíacas protéticas;<br>-histórico de EI prévia;<br>- doença cardíaca congênita cianótica;<br>- reestruturação cirúrgica da circulação sistêmica e pulmonar                                    | - válvulas cardíacas protéticas;<br>- histórico prévio de EI;<br>-doença cardíaca congênita produzindo cianose                                      |
| <b>Procedimentos de risco que requerem AP</b>                        | - manipulação de tecido gengival e procedimentos que envolvam a região periapical;<br>-perfuração da mucosa bucal.                                                                                                                | - cirurgias bucais (AP necessária);<br>- manipulação de tecido gengival e procedimentos que envolvam a região periapical (AP pode ser considerada) | - procedimentos capazes de produzir bacteremia.                                                                                                                                                            | - manipulação de tecido gengival e procedimentos que envolvam a região periapical;<br>-perfuração da mucosa bucal.                                  |
| <b>Esquema de AP (primeira escolha)<sup>1</sup></b>                  | - amoxicilina, 2 g, VO (adultos) ou 50 mg/Kg, VO (crianças);<br>-ampicilina 2 g, IM ou EV (adultos) ou 50 mg/Kg, IM ou EV (crianças)                                                                                              | - amoxicilina, 2 g, VO (adultos) ou 50 mg/Kg, VO (crianças);<br>-ampicilina 2 g, IM ou EV (adultos) ou 50 mg/Kg, IM ou EV (crianças)               | - amoxicilina 2 g, VO (adultos) ou 50 mg/Kg, VO (crianças)                                                                                                                                                 | - amoxicilina 2 g, VO (adultos) ou 50 mg/Kg, VO (crianças)                                                                                          |
| <b>Regimes de AP para alérgicos à penicilina mediada por IgE</b>     | -azitromicina ou claritromicina, 500 mg, VO (adultos) ou 15mg/kg, VO (crianças);<br>- clindamicina, 600 mg, VO ou EV (adultos), ou 20 mg/Kg, VO ou EV (crianças);<br>-doxiciclina 100mg, VO (adultos), ou 2,2mg/Kg, VO (crianças) | -azitromicina ou claritromicina, 500 mg, VO (adultos) ou 15 mg/kg, VO (crianças);                                                                  | -azitromicina ou claritromicina, 500 mg, via oral (adultos) ou 15 mg/kg, via oral (crianças);<br>- clindamicina, 600 mg, via oral ou endovenosa (adultos), ou 20 mg/Kg, via oral ou endovenosa (crianças). | clindamicina, 600 mg, via oral ou endovenosa (adultos), ou 20 mg/Kg, via oral ou endovenosa (crianças).                                             |
| <b>Regimes de AP para alérgicos à penicilina não mediada por IgE</b> | - cefalexina, 2g, VO (adultos), ou 50 mg/Kg, VO (crianças);<br>- cefazolina ou ceftriaxona, 1g, IM ou EV (adultos), ou 50 mg/Kg, IM ou EV (crianças)                                                                              | -azitromicina ou claritromicina, 500 mg, VO (adultos) ou 15mg/kg, VO (crianças);                                                                   | -cefazolina ou ceftriaxona, 1g, IM ou EV (adultos), ou 50 mg/Kg, IM ou EV (crianças)                                                                                                                       | - cefalexina, 2g, VO (adultos), ou 50 mg/Kg, VO (crianças);<br>-cefazolina ou ceftriaxona, 1g, IM ou EV (adultos), ou 50 mg/Kg, IM ou EV (crianças) |

\*AP, antibioticoterapia profilática; <sup>1</sup>Dados de regimes de AP sugeridos pelo NICE foram atualizados em 2026 (<https://www.antibioticprophylaxis.sdcep.org.uk/implementation-advice/prescribing-advice/oral-antibiotic-prophylaxis-regimens/>). VO, via oral; IM, intramuscular; EV, endovenosa.

#### 4.6.3. Profilaxia de próteses ortopédicas

As infecções envolvendo próteses ortopédicas após procedimentos odontológicos cruentos atingem até 2% dos pacientes, mas, a despeito da baixa incidência, a complexidade do tratamento, que exige procedimentos cirúrgicos ortopédicos adicionais e antibioticoterapia intensa e prolongada, justifica uma discussão mais adequada sobre a profilaxia antibiótica nesses casos (Salgado-Peralvo *et al.*, 2022).

Três em cada quatro cirurgiões ortopédicos consideram que tratamentos odontológicos cruentos, ou seja, capazes de levar a hemorragias (independentemente de sua magnitude) deveriam receber antibioticoterapia profilática, à semelhança do que já é recomendado para a prevenção de endocardite em pacientes de risco (Colterjohn *et al.*, 2014; McNally *et al.*, 2016).

Mesmo sem recomendação de entidades de classes e conselhos de Odontologia (Alam; Bastakoti, 2015; Salgado-Peralvo *et al.*, 2022), é frequente o uso profilático de antimicrobianos por dentistas em pacientes com próteses ortopédicas (Colterjohn *et al.*, 2014). Até 2015, havia uma uniformidade entre as recomendações da American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS) e da American Dental Association (ADA) para a prescrição de antibióticos em pacientes cujas intervenções odontológicas fossem cruentas em pacientes que receberam artroplastias de quadril e joelhos, com próteses articulares, nos dois anos anteriores (Danilkowicz *et al.*, 2021).

Segundo Sollecito *et al.* (2015), a partir de 2015 a AAOS não indicava profilaxia antibiótica para pacientes odontológicos nos casos de intervenção bucal cruenta nos casos de pacientes portadores de placas, pinos ou parafusos, tampouco na extensa maioria dos pacientes com substituição total de articulações, salvo histórico médico em contrário, o que requer avaliação pelo cirurgião ortopédico (Matos *et al.*, 2024).

Ponderações sobre a ocorrência de quadros de bacteremias transitórias durante a higiene bucal e mastigação fizeram com que a *American Dental Association* retirasse suas recomendações anteriores e a AAOS restringisse significativamente as indicações de antibioticoterapia profilática para esses casos (Danilkowicz *et al.*, 2021). Soma-se a esse quadro a exiguidade das evidências de infecções envolvendo dispositivos protéticos articulares em pacientes odontológicos (Dyck *et al.*, 2006; Friedlander, 2009; Slullitel *et al.*, 2020), gerando insegurança entre os cirurgiões-

dentistas sobre a necessidade e a conveniência de antibioticoterapia profilática (Danilkowicz *et al.*, 2021).

Em extensa revisão de literatura sobre ocorrência de infecções em pacientes com próteses articulares e submetidos a procedimentos odontológicos, Danilkowicz *et al.* (2021) relataram que comorbidades como hipertensão arterial, artrite reumatoide e doença pulmonar obstrutiva (no Brasil, essa condição CID-10, refere-se a bronquite crônica e o enfisema pulmonar, quase sempre ligado ao tabagismo e com necessidade de broncodilatadores) estiveram presentes em 38,6% dos pacientes e a infecção articular mostrou-se associada a procedimentos odontológicos invasivos (extração dentária, tratamento endodôntico, raspagem e alisamento coronorradiculares e drenagem de abscessos) em 79,5% dos pacientes.

Importante frisar que, ao contrário das infecções odontogênicas associadas às enfermidades que levaram aos procedimentos odontológicos cruentos, que são de natureza mista, as infecções protéticas se mostram quase sempre monomicrobianas, com grande predomínio de espécies  $\alpha$ -hemolíticas do gênero *Streptococcus* (como a maioria das espécies bucais desse gênero microbiano), além de *Streptococcus pyogenes*, cocos anaeróbios (Slullitel *et al.*, 2020), actinomicetos, *Rothia* spp., além de *Staphylococcus aureus* e ocasionais bastonetes Gram-negativos da ordem *Enterobacterales* que, no geral, respondem de forma precária ao uso de amoxicilina, com exceção dos estreptococos bucais (Kim *et al.*, 2010; Liao *et al.*, 2004; von Eiff *et al.*, 1995), o que reforça as preocupações da ADA com essa cobertura antibiótica.

Sendo essa a microbiota associada aos quadros infecciosos ortopédicos, a amoxicilina normalmente recomendada para a profilaxia apenas iria aumentar a seleção de microrganismos resistentes na microbiota autóctone dos pacientes e aumentar a ocorrência de efeitos adversos associados ao fármaco. A utilização da amoxicilina como droga de escolha inicial para cobertura profilática das infecções protéticas se deve à crença, até certo ponto incorreta, de que a microbiota bucal se mostrava universalmente sensível a esse  $\beta$ -lactâmico e à ideia de que havia notável segurança clínica em seu emprego, com poucos efeitos colaterais sérios, com raras reações alérgicas graves e toxicidade direta (Lee; Shanson, 2007; Watters *et al.*, 2013).

Assim, desde que a maioria dos regimes profiláticos para as infecções articulares são os mesmos utilizados para a prevenção de endocardite, sua eficácia

ainda não pode ser avaliada para as infecções articulares com dispositivos protéticos (Danilkowicz *et al.*, 2021). Além desse relevante aspecto, a utilização de antimicrobianos com essa finalidade específica normalmente não é referendada na grande maioria dos países, sendo aceita apenas para pacientes de mais elevado risco, como os submetidos à extensa artroplastia de joelhos e quadril, em alguns países, como Estados Unidos da América (Daly, 2017; Uckay *et al.*, 2008).

Reforçando essa ideia, Sax *et al.* (2021) avaliaram a eficiência do emprego de antimicrobianos antes de procedimentos odontológicos invasivos em pacientes com próteses ortopédicas nos joelhos e não observaram benefícios na redução da ocorrência de infecções oportunistas e, como agravante, mesmo que os microrganismos observados em muitos quadros de infecções em próteses ortopédicas tenham a boca como habitat natural, acabam por produzir estruturas complexas de biofilme sobre os materiais das próteses, praticamente imunes a agentes antimicrobianos utilizados por curtos períodos ou em dose única, como normalmente utilizados em esquemas profiláticos. Como evidenciado por Sedlacek e Walker (2007), se o objetivo da antibioticoterapia profilática nesses casos for a eliminação da contaminação, que adere aos dispositivos protéticos formando biofilme, a amoxicilina isoladamente mostrar-se-ia completamente inócua, mesmo sobre microrganismos susceptíveis a ela em estado planctônico. A associação com ácido clavulânico foi a terapia com maior impacto sobre a composição do biofilme bucal e mesmo assim essas drogas não atuam sobre a maioria dos membros da família *Enterobacteriaceae* e sobre *Staphylococcus aureus* e demais estafilococos resistentes à meticilina, que constituem o real problema das infecções envolvendo próteses articulares.

Por fim, deve-se ressaltar, como advogam Salgado-Peralvo *et al.* (2022), que a utilização de antimicrobianos de forma profilática em pacientes com próteses ortopédicas somente constituiria procedimento realmente benéfico após avaliação individualizada das vantagens e desvantagens para o paciente, constituindo medida adequada para aqueles que se mostrassem imunocomprometidos ou portadores de diabetes mellitus cujos níveis de hemoglobina glicosilada fossem maiores ou iguais a 8% ou com glicemia maior que 200 mg/dL. Cabe destacar que esses autores utilizam-se dos critérios do Centro de Controle de Doenças e Endemias dos Estados Unidos (CDC, Atlanta-GE) pra caracterizar os pacientes com imuno comprometimento severo, que seriam aqueles portadores do vírus HIV e níveis de linfócitos  $LT_4 < 200 /mm^3$  de

sangue e/ou portadores de infecções oportunistas (como as candidoses bucais), pacientes submetidos à quimioterapia e severa neutropenia (número de neutrófilos inferior a 2000/mm<sup>3</sup>) associada à febre (39°C), pacientes transplantados ou que fazem uso de imunossupressores, além de indivíduos com imunodeficiências hereditárias (CDC apud Selik *et al.*, 2014).

Quanto aos procedimentos odontológicos de risco, apenas os casos de drenagem de abscessos dentais constituem maior risco, por meio de bacteremia intensa, ao criar condições para a instalação de infecções em próteses ortopédicas, onde 2,9% dos pacientes desenvolveram esse quadro após cirurgia bucal, o que limita significativamente a necessidade de cobertura antibiótica profilática para os demais casos (Barrere *et al.*, 2019) e pode mesmo vir a contra indicá-la (Slullitel *et al.*, 2020).

#### **4.6.4. Profilaxia em cirurgia, traumatologia e áreas afins**

A utilização de antibioticoterapia em procedimentos cruentos em pacientes portadores de quadros especiais de saúde, como pacientes imunocomprometidos, portadores de discrasias sanguíneas, diabéticos, irradiados, usuários de bifosfonatos e quimioterapia para o câncer é geralmente consenso entre os cirurgiões-dentistas, mesmo que os protocolos de drogas utilizadas possam apresentar grande variação (Termine *et al.*, 2009; Velasco *et al.*, 1997).

Além desses casos, não se pode esquecer daqueles pacientes que serão submetidos a procedimentos cruentos extensos, envolvendo áreas nobres da região de cabeça e pescoço, como as cirurgias ortognáticas e os procedimentos de traumatologia bucomaxilofacial, em função da gravidade e complexidade associadas à instalação de uma infecção grave (Ramu; Padmanabhan, 2012).

Por outro lado, com grande frequência observa-se o uso desses fármacos no pré-operatório imediato e pós-operatório de cirurgias orais menores, como as extrações dentárias (Lodi *et al.*, 2012; Ramu; Padmanabhan, 2012; Sidana *et al.*, 2017), principalmente de dentes inclusos e semi-inclusos, mas também na implantodontia e cirurgias pré-protéticas (Esposito *et al.*, 2013).

A utilização de antibioticoterapia profilática em exodontia merece atenção prioritária (Vergnes; Sixou, 2012), pois, segundo Worthington *et al.* (1999), 17% dos pacientes odontológicos passam por esse procedimento ao longo de 5 anos de acompanhamento, com um aumento gradativo até a sexta e a sétima décadas de vida,

em função da destruição tecidual provocada pela cárie e pelas periodontopatias (Chrysanthakopoulos *et al.*, 2011).

A importância da antibioticoterapia profilática na execução de tratamentos cirúrgicos cruentos em pacientes com necessidades especiais, derivadas de fragilidade de sua resposta imunológica, reparo tecidual ou fragilidades de suas barreiras químicas, físicas e biológicas às infecções, é praticamente indiscutível e consensual. Contudo, muitos profissionais passaram a utilizar a antibioticoterapia profilática mesmo em casos de extrações simples em pacientes saudáveis e esse fenômeno parece caracterizar o uso abusivo da profilaxia antibiótica (Sidana *et al.*, 2017), uma vez que não reduz significativamente o risco de infecção ou a sintomatologia inflamatória pós-operatória, quando respeitados os protocolos de controle de infecção, mas expõe os pacientes a efeitos colaterais desses fármacos (Sidana *et al.*, 2017) e agravam a problemática da resistência bacteriana (Sobalvarro *et al.*, 2022).

Situação completamente diferente pode ser observada nos casos de extração de terceiros molares, inclusos e semi-inclusos, onde a utilização de antibioticoterapia profilática pode reduzir em até 50-70% o risco de infecção pós-operatória (Lodi *et al.*, 2012; Moraes *et al.*, 2025). Nessa situação diversos fatores podem facilitar a instalação de um quadro séptico local, como a alveolite seca ou supurativa, resultado do trauma cirúrgico, presença de infecção local previa (como pericoronarite, que deve ser tratada adequadamente antes do procedimento cirúrgico), trauma mastigatório pós-cirurgia e dificuldade de higienização. Por outro lado, 1 em cada 21 pacientes que receberam antibioticoterapia profilática, normalmente amoxicilina ou azitromicina, apresentaram efeitos colaterais ligados ao antimicrobiano, como náusea, vômitos, diarreias, reações alérgicas e alterações de paladar sendo os mais frequentes (Lodi *et al.*, 2012).

Dentro dessa categorização de riscos também não se pode deixar de considerar os quadros de pacientes a que serão submetidos a tratamento endodôntico e portadores de abscessos periapicais, com ocorrência de febre, linfadenopatia e, não raro, trismo, sugerindo comprometimento local e risco sistêmico (Abbott *et al.*, 1990; Ramu; Padmanabhan, 2012).

A presença de corpos estranhos no interior dos tecidos pode facilitar a instalação e perpetuação de conteúdo séptico. Obviamente que, se tais estruturas se mostrarem não contaminadas em origem, como é o caso dos implantes

osteointegráveis e as placas de ligas metálicas para fixação de fraturas, o risco de infecção acaba sendo muito menor do que aquele advindo da introdução de corpos estranhos contaminados nos tecidos.

Por outro lado, não se pode esquecer que a boca apresenta elevada contaminação natural, que se apresenta como abundantes comunidades microbianas estruturas sobre os dentes e mesmo sobre os tecidos moles, que tendem a ser muito menos sensíveis a antibióticos e demais antimicrobianos do que bactérias isoladas e mantidas em estado planctônico (Mbaraka *et al.*, 2026), o que requer obediência extrema aos cuidados de biossegurança em áreas como a cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial e a implantodontia. Nessas condições, além dos protocolos de esterilização dos instrumentais críticos, deve-se ter um cuidado especial com a descontaminação do sítio operatório, mas a ocorrência de contato com as estruturas bucais, mesmo mediante atenção redobrada com a biossegurança, acaba por criar riscos elevados de contaminação séptica com sérias consequências.

Como agravante, na área de implantodontia, não se pode esquecer que as dificuldades técnicas para o controle das mucosites peri-implantares e peri-implantites acaba por condenar o implante à remoção em parcela significativa de casos (Martins *et al.*, 2022; Teixeira *et al.*, 2023). Da mesma forma, o uso de antibioticoterapia profilática e de antibióticos no controle de processos sépticos envolvendo implantes dentários não pode se estender em função de múltiplos efeitos colaterais associados aos fármacos empregados e à sua limitada atuação em estruturas complexas como biofilmes.

O emprego de antibioticoterapia profilática previamente à realização de cirurgias para instalação de implantes dentais atinge aproximadamente 50% dos profissionais (Abukaraki *et al.*, 2011; Brito *et al.*, 2026; Williams, 2020), independentemente das condições de saúde geral. Dados de Neves *et al.* (2024) evidenciaram que, no Brasil, os cirurgiões-dentistas praticamente fazem da antibioticoterapia profilática uma parte natural do procedimento cirúrgico para instalação de implantes osteointegráveis, o que aumenta significativamente o risco de uso abusivo desses fármacos.

De uma forma geral, a instalação de implantes, incluindo-se aqui os pacientes sistemicamente saudáveis, mesmo com bom suporte peri-implantar e sem a necessidade de quaisquer enxertos ou regularização do tecido ósseo, a utilização de

antibioticoterapia profilática em dose única é universal (Neves *et al.*, 2024), mas quase sempre se observam tendências a manter o emprego desses fármacos por período prolongado de tempo, no início do processo de reparo tecidual, com a consequente seleção de microrganismos resistentes (Roca-Millan *et al.*, 2021).

Ao contrário de outras áreas da Odontologia, a utilização de antibioticoterapia profilática em implantodontia emerge como resultado principal da experiência clínica profissional e não como fruto de protocolos firmemente embasados, mostrando que profissionais com maior experiência clínica na área tendem a prescrever esses fármacos com maior frequência (Williams, 2020).

Lindeboom *et al.* (2005) e Lindeboom *et al.* (2006) mostram existir menor risco de infecções pós-operatórias ou peri-implantares com o emprego de antimicrobianos tão diversos como a penicilina e a clindamicina, mas evidenciando que a taxa de infecção se mantém normalmente baixa, mesmo quando se faz necessário o uso de enxerto ósseo. Assim, mesmo quando presentes, os benefícios da antibioticoterapia profilática em implantodontia são geralmente modestos e nem sempre detectados quando os critérios de meta-análise são empregados para comparar diferentes abordagens na literatura (Torof *et al.*, 2023).

Da mesma forma, estender a profilaxia por mais de uma dose inicial, pré-operatória, não acrescenta benefícios quanto à integridade do implante e ocorrência de infecções oportunistas (Brito *et al.*, 2026; Khalil *et al.*, 2015; Lindeboom *et al.*, 2005; Lindeboom *et al.*, 2006; Lund *et al.*, 2015), além de que concentrações excessivas desses antimicrobianos pode reduzir a osseointegração (Lund *et al.*, 2015).

No caso de implantes inseridos em sítios cirúrgicos decorrentes de extrações dentais, como no caso de falhas de tratamentos endodônticos anteriores, presença de fraturas dentais extensas, depreende-se que o ato cirúrgico se deu em ambiente contaminado, independentemente da observância dos protocolos de biossegurança, o que fala em favor de profilaxia antibiótica de dose única pré-operatória, como discutido por Lang *et al.* (2012).

A utilização de 2 g de amoxicilina, via oral, 1 h antes da instalação de implantes de titânio, dose única, é o esquema de antibioticoterapia profilática mais utilizado pelos cirurgiões-dentistas em implantodontia (Kim *et al.*, 2020; Williams, 2020), pode reduzir significativamente a ocorrência da peri-implantite de início precoce (Esposito *et al.*, 2013), mas a utilização desse e outros antimicrobianos em diferentes esquemas

clínicos também fortalece a noção de que a antibioticoterapia prévia e, em alguns casos, pós-operatória pode reduzir significativamente as infecções demais peri-implantares (Kim et al., 2020; Veitz-Keenan; Keenan, 2015; Williams, 2020).

Para os alérgicos às penicilinas, a amoxicilina costuma ser substituída pela clindamicina em 48,1% dos casos pela clindamicina, 19,2% pelo metronidazol e em 4,8% pela eritromicina (Ireland *et al.*, 2012). Quanto a esse macrolídeo, deve-se frisar seu efeito modesto sobre a microbiota do biofilme subgengival, particularmente sobre os gêneros *Prevotella* e *Fusobacterium* (Kuriyama *et al.*, 2001; Gaetti-Jardim Jr *et al.*, 1996; Mosca *et al.*, 2007), ao redor do qual os implantes acabam sendo instalados, devendo ser substituída por outros macrolídeos, especialmente a azitromicina (Escalante *et al.*, 2015).

Nesses casos de antibioticoterapia profilática pré-operatória associada à implantodontia é relevante frisar que a dose a ser empregada não deve ser inferior àquela normalmente utilizada na manutenção da terapia antimicrobiana das infecções orofaciais (Brito *et al.*, 2026).

Entretanto, o efeito protetor da antibioticoterapia profilática na instalação de implantes osseointegrados é difícil de ser avaliado, mesmo sob o escrutínio de revisões cuidadosas da literatura e meta-análise (Brito *et al.*, 2026; Klinge *et al.*, 2020), pelas diferenças nos esquemas terapêuticos utilizados, dificuldades de avaliação pré e pós-operatória e das características dos pacientes estudados (Klinge *et al.*, 2020), o que torna a possibilidade e a necessidade de profilaxia fruto do critério do profissional (Brito *et al.*, 2026; Lee *et al.*, 2015). Outros estudos falharam em detectar vantagens seguras na utilização de antibioticoterapia profilática no campo da implantodontia em pacientes sistemicamente saudáveis (Laskin *et al.*, 2000; Park *et al.*, 2018).

Em extenso trabalho de revisão sistemática da literatura, Momand et al. (2024) avaliaram o impacto da profilaxia antibiótica sobre 3014 implantes de 1859 pacientes, observando-se que os benefícios da profilaxia são negligenciáveis, sem significância estatística, pelo menos quanto à ocorrência de infecções pós-operatórias mais imediatas.

#### 4.6.5. Problemas com a antibioticoterapia profilática

Como citado anteriormente, até 80% dos casos de prescrição antibiótica para profilaxia em odontologia carecem de bases científicas sólidas como respaldo (Gross et al., 2021; Suda et al., 2019). Embora reações indesejáveis sejam frequentes, aquelas que de fato comprometem a saúde do paciente se manifestam na proporção de 1/1000 prescrições e, em 16% dos casos, tem-se a ocorrência de reações alérgicas graves.

Porém, o principal efeito da antibioticoterapia profilática de forma abusiva não é visualmente detectável.

A utilização de antibioticoterapia profilática pode acarretar uma série de efeitos nocivos à saúde do paciente, como também afetar a epidemiologia de doenças infecciosas, pela seleção de linhagens microbianas resistentes a esses fármacos (Chen et al., 2020; Sidana et al., 2017), principalmente como resultado da utilização de drogas com amplo espectro de ação, que criam forte pressão seletiva na microbiota humana e ambiental (Teoh et al., 2018) e o emprego desnecessário desses fármacos (Oberoi et al., 2015). Como agravante, o peso das prescrições odontológicas está longe de ser considerado negligenciável, atingindo mais de 10% do consumo de antibióticos e quimioterápicos com atividade antimicrobiana em âmbito global (Marra et al., 2016) e esse consumo parece estar se exacerbando (Marra et al., 2016; Teoh et al., 2018).

A utilização de antibioticoterapia profilática em pacientes saudáveis, em procedimentos que não aumentarão significativamente o risco de infecções pós-operatórias graves não se justifica (Sidana et al., 2017) e não atendem aos princípios propostos por Peterson (1990) e enumerados acima, constituindo apenas risco desnecessário para a saúde do paciente.

De todos os efeitos indesejados do uso da antibioticoterapia profilática para a saúde humana, o mais sério reside na seleção de microrganismos multirresistentes aos principais fármacos empregados na antibioticoterapia, sendo que esse fenômeno é considerado o mais grave problema das unidades de saúde ao redor do globo (Davies et al., 2013), sendo clara a correlação entre frequência e intensidade do uso desses fármacos e a emergência de linhagens microbianas resistentes (Bronzwaer et al., 2002; Livermore, 2005).

Diante dos riscos associados à antibioticoterapia profilática, como seleção de microrganismos multirresistentes, reações alérgicas e efeitos colaterais, além do desequilíbrio da microbiota normal, associados à exiguidade de dados sobre os efeitos protetores desse procedimento em muitas situações clínicas, como após exodontias simples em pacientes saudáveis, conclui-se que esse procedimento somente se justifica em casos nos quais o paciente apresenta comorbidades sistêmicas graves, como o imunocomprometimento e diabetes mellitus sem o adequado controle, e o tratamento odontológico a ser instituído é cruento e capaz de produzir severa bacteremia, como observado na drenagem de abscessos dentoalveolares (Slullitel *et al.*, 2020).

## 5 CONCLUSÕES

As análises da literatura permitiram as seguintes conclusões:

- a) As principais classes de antibióticos e quimioterápicos com atividade antimicrobiana ainda contemplam o espectro da diversidade de microrganismos envolvidos nas infecções de cabeça e pescoço, mas sua utilização clínica quase sempre depende de prescrições empíricas, sem respaldo de cultura e antibiograma;
- b) Em casos de atendimento ambulatorial e necessidade de prescrições antibióticas para processos envolvendo a microbiota periodontal ou contaminação periapical, deve-se dar prioridade para a utilização de associações como amoxicilina/clavulanato ou amoxicilina/metronidazol, em função da participação de extensa gama de microrganismos, principalmente anaeróbios obrigatórios;
- c) A suspeita de participação de microrganismos entéricos, estafilococos e disseminação profunda dos focos sépticos requer hospitalização do paciente, imperando entre esses casos o emprego de cefalosporinas de terceira ou quarta gerações, por vezes sendo associadas a inibidores de  $\beta$ -lactamases ou mesmo o metronidazol;
- d) A elevada resistência aos macrolídeos e à clindamicina acaba por deixá-los como drogas menos relevantes para infecções em pacientes com alergia do tipo anafilático para os  $\beta$ -lactâmicos;
- e) O emprego de antibioticoterapia profilática requer atenção redobrada e critérios seguros, principalmente para a prevenção de endocardite e para evitar a disseminação de focos infecciosos em pacientes imunocomprometidos ou diabéticos submetidos a procedimentos cruentos;
- f) A utilização de profilaxia antibiótica em implantodontia e cirurgias orais menores em pacientes saudáveis constitui procedimento altamente questionável.

## REFERÊNCIAS

- ABBOTT, P. V.; HUME, W. R.; PEARMAN, J. W. Antibiotics and endodontics. *Australian Dental Journal*, v. 35, p. 50-60, 1990.
- ABDULLAH, F. M.; HATIM, Q. Y.; ORAIBI, A. I.; ALSAFAR, T. H.; ALSANDOOK, T. A.; LUTFI, W.; AL-HUSSANIY, H. A. Antimicrobial management of dental infections: updated review. *Medicine*, v. 103, n. 27, e38630, 2024. DOI: 10.1097/MD.00000000000038630.
- ABUKARAKY, A. E.; AFIFEH, K. A.; KHATIB, A. A.; KHDARI, N. O.; HABARNEH, H. M.; AHMAD, W.; HAMDAN, A. A.; SAWAIR, F. A. Antibiotics prescribing practices in oral implantology among Jordanian dentists: a cross-sectional observational study. *BMC Research Notes*, v. 4, p. 266, 2011. DOI: 10.1186/1756-0500-4-266.
- AGNANI, G.; TRICOT-DOLEUX, S.; HOUALET, S.; BONNAURE-MALLET, M. Epithelial cell surface sites involved in the polyvalent adherence of *Porphyromonas gingivalis*: a convincing role for neuraminic acid and glucuronic acid. *Infection and Immunity*, v. 71, n. 2, p. 991–996, 2003. DOI: 10.1128/IAI.71.2.991-996.2003.
- ALAM, M.; BASTAKOTI, B. *Therapeutic Guidelines: Antibiotic*. Version 15. *Australian Prescriber*, v. 38, n. 4, p. 137, 2015. DOI: 10.18773/austprescr.2015.049.
- ALAVI, S. E.; EBRAHIMI SHAHMABADI, H.; SHARMA, L. A.; SHARMA, A. The role of the oral microbiome in periodontal disease: a systematic review of microbial associations and therapeutic implications. *Current Microbiology*, v. 83, n. 1, p. 64, 2025. DOI: 10.1007/S00284-025-04648-6.
- AL-KHATIB, A.; ALMOHAMMAD, R. A. Dentists' habits of antibiotic prescribing may be influenced by patient requests for prescriptions. *International Journal of Dentistry*, . 5318753, 2022. Doi: 10.1155/2022/5318753.
- AL-KHUREIF, A. A.; MOHAMED, B. A.; SIDDIQUI, A. Z.; HASHEM, M.; KHAN, A. A.; DIVAKAR, D. D. Clinical, host-derived immune biomarkers and microbiological outcomes with adjunctive photochemotherapy compared with local antimicrobial therapy in the treatment of peri-implantitis in cigarette smokers. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 30, p. 101684, 2020. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.101684.
- AL-KHUREIF, A. A.; MOHAMED, B. A.; SIDDIQUI, A. Z.; KHAN, A. A.; DIVAKAR, D. D. Repeated application of photodynamic and antibiotic therapy as an adjunct to root surface debridement in patients with grade C and stage III or IV aggressive periodontitis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 29, p. 101610, 2020. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2019.101610.
- ALMOHAREB, T.; ALHAMOUDI, N.; AL DEEB, M.; BIN-SHUWAISH, M. S.; MOKEEM, S. A.; SAAD-SHAFAQAT, S.; VOHRA, F.; ABDULJABBAR, T. Clinical efficacy of photodynamic therapy as an adjunct to mechanical debridement in the treatment of peri-implantitis with abscess. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 30, p. 101750, 2020.
- AL-QAMACHI, L. H.; AGA, H.; MCMAHON, J.; LEANORD, A.; HAMMERSLEY, N. Microbiology of odontogenic infections in deep neck spaces: a retrospective study. *British Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, v. 48, n. 1, p. 37 – 39, 2010. Doi: 10.1016/j.bjoms.2008.12.007.

- AMATO, A. Oral microbiota, bacterial infections, antibiotic prescriptions, and antimicrobial resistance in children. *Microorganisms*, v. 11, n. 8, p. 1927, 2023. DOI: 10.3390/microorganisms11081927.
- ANYIAM, I. V.; FAITH, O. Effects of metronidazole and amoxicillin on selected anaerobes from oral infections. *African Journal of Biology and Medical Research*, v. 7, n. 1, p. 29–46, 2024.
- ARDILA, C. M.; GRANADA, M. I.; GUZMÁN, I. C. Antibiotic resistance of subgingival species in chronic periodontitis patients. *Journal of Periodontal Research*, v. 45, n. 4, p. 557–563, 2010. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2010.01274.x.
- ARWEILER, N. B.; PIETRUSKA, M.; PIETRUSKI, J.; SKURSKA, A.; DOLIŃSKA, E.; HEUMANN, C.; AUSCHILL, T. M.; SCULEAN, A. Six-month results following treatment of aggressive periodontitis with antimicrobial photodynamic therapy or amoxicillin and metronidazole. *Clinical Oral Investigations*, v. 18, n. 9, p. 2129–2135, 2014.
- ARWEILER, N. B.; PIETRUSKA, M.; SKURSKA, A.; DOLIŃSKA, E.; PIETRUSKI, J. K.; BLÄS, M.; AUSCHILL, T. M.; SCULEAN, A. Nonsurgical treatment of aggressive periodontitis with photodynamic therapy or systemic antibiotics: three-month results of a randomized, prospective, controlled clinical study. *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin*, v. 123, n. 6, p. 532–544, 2013.
- BAGGIO, D.; ANANDA-RAJAH, M. R. Fluoroquinolone antibiotics and adverse events. *Australian Prescriber*, v. 44, n. 5, p. 161–164, 2021. DOI: 10.18773/AUSTPRESCR.2021.035.
- BALI, R.; SHARMA, P.; GABA, S.; KAUR, A.; GHANGHAS, P. A review of complications of odontogenic infections. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, v. 6, n. 2, p. 136–143, 2015. DOI: 10.4103/0975-5950.183867.
- BAMBERGER, D. M.; BOYD, S. E. Management of *Staphylococcus aureus* infections. *American Family Physician*, v. 72, p. 2474–2481, 2005.
- BARRERE, S.; REINA, N.; PETERS, O. A.; RAPP, L.; VERGNES, J.-N.; MARET, D. Dental assessment prior to orthopedic surgery: a systematic review. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, v. 105, n. 4, p. 761–772, 2019.
- BELIBASAKIS, G. N.; MANOIL, D. Microbial community-driven etiopathogenesis of peri-implantitis. *Journal of Dental Research*, v. 100, n. 1, p. 21–28, 2021.
- BERGLUNDH, T.; ARMITAGE, G.; ARAÚJO, M. G.; AVILA-ORTIZ, G.; BLANCO, J.; CAMARGO, P. M.; CHEN, S.; COCHRAN, D.; DERKS, J.; FIGUERO, E.; HÄMMERLE, C. H. F.; HEITZ-MAYFIELD, L. J. A.; HUYNH-BA, G.; IACONO, V.; KOO, K. T.; LAMBERT, F.; MCCAULEY, L.; QUIRYNEN, M.; RENVERT, S.; SALVI, G. E.; SCHWARZ, F.; TARNOW, D.; TOMASI, C.; WANG, H. L.; ZITZMANN, N. Peri-implant diseases and conditions: consensus report of workgroup 4 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 45, suppl. 20, p. S286–S291, 2018.
- BHAGANIA, M.; YOUSEFF, W.; MEHRA, P.; FIGUEROA, R. Treatment of odontogenic infections: an analysis of two antibiotic regimens. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, v. 8, n. 2, p. 78–81, 2018.
- BIGUS, S.; RUSSMÜLLER, G.; STARZENGRUBER, P.; REITTER, H.; SACHER, C. L. Antibiotic resistance of the bacterial spectrum of deep space head and neck infections

in oral and maxillofacial surgery: a retrospective study. *Clinical Oral Investigations*, v. 27, n. 8, p. 4687–4693, 2023. DOI: 10.1007/s00784-023-05095-y.

BLANDINO, G.; MILAZZO, I.; FAZIO, D.; PUGLISI, S.; PISANO, M.; SPECIALE, A.; PAPPALARDO, S. Antimicrobial susceptibility and beta-lactamase production of anaerobic and aerobic bacteria isolated from pus specimens from orofacial infections. *Journal of Chemotherapy*, v. 19, n. 5, p. 495–499, 2007. DOI: 10.1179/joc.2007.19.5.495.

BLANKSON, P. K.; PARKINS, G.; BOAMAH, M. O.; ABDULAI, A. E.; AHMED, A. M.; BONDORIN, S.; NUAMAH, I. Severe odontogenic infections: a 5-year review of a major referral hospital in Ghana. *Pan African Medical Journal*, v. 32, p. 71, 2019. DOI: 10.11604/pamj.2019.32.71.17698.

BORGES, I.; FAVERI, M.; FIGUEIREDO, L. C.; DUARTE, P. M.; RETAMAL-VALDES, B.; MONTENEGRO, S. C. L.; FERES, M. Different antibiotic protocols in the treatment of severe chronic periodontitis: a 1-year randomized trial. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 44, n. 8, p. 822–832, 2017. DOI: 10.1111/jcpe.12721.

BOTELHO, J.; LYRA, P.; NASCIMENTO, G. G.; LEITE, F. R. M.; MENDES, J. J.; MACHADO, V. Antibiotics in periodontal treatment: an umbrella review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 15, p. 1601464, 2025. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1601464.

BRAEGGER, U. Cost-benefit, cost-effectiveness and cost-utility analyses of periodontitis prevention. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 32, suppl. 6, p. 301–313, 2005. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2005.00802.x.

BRINIG, M. M.; LEPP, P. W.; OUVENEY, C. C.; ARMITAGE, G. C.; RELMAN, D. A. Prevalence of bacteria of division TM7 in human subgingival plaque and their association with disease. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 69, n. 3, p. 1687–1694, 2003. DOI: 10.1128/AEM.69.3.1687-1694.2003.

BRITO, F. S.; QUEIROZ, C. K.; MAGRO, H. O.; KAIZER, M. R.; GEHRKE, A. S.; FERNANDES, G. V. O.; UZEDA, M. J.; SCARANO, A.; RESENDE, R. F. B. The use of antibiotic prophylaxis in dental implant procedures: a review. *Annals of Stomatology*, v. 6, n. 1, p. 52–59, 2026.

BRONZWAER, S. L.; CARS, O.; BUCHHOLZ, U.; MÖLSTAD, S.; GOETTSCH, W.; VELDHUIJZEN, I. K.; KOOL, J. L.; SPRENGER, M. J.; DEGENER, J. E.; EUROPEAN ANTIMICROBIAL RESISTANCE SURVEILLANCE SYSTEM. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerging Infectious Diseases*, v. 8, n. 3, p. 278–282, 2002. DOI: 10.3201/eid0803.010192.

BROOK, I. Enhancement of growth of aerobic and facultative bacteria in mixed infections with *Bacteroides* sp. *Infection and Immunity*, v. 50, n. 3, p. 929–931, 1985. DOI: 10.1128/IAI.50.3.929-931.1985.

BROOK, I. Microbiology and management of endodontic infections in children. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, v. 28, n. 1, p. 13–17, 2003. DOI: 10.17796/jcpd.28.1.w461388753430661.

BROOK, I. Spectrum and treatment of anaerobic infections. *Journal of Infection and Chemotherapy*, v. 22, n. 1, p. 1–13, 2016. DOI: 10.1016/j.jiac.2015.10.010.

BROOK, I. The role of anaerobic bacteria in upper respiratory tract and other head and neck infections. *Current Infectious Disease Reports*, v. 9, n. 3, p. 208–217, 2007.

BRUMMETT, R. E.; FOX, K. E. Aminoglycoside-induced hearing loss in humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 33, n. 6, p. 797-800, 1989. DOI: 10.1128/AAC.33.6.797.

BÜCHTER, A.; MEYER, U.; KRUSE-LÖSLER, B.; JOOS, U.; KLEINHEINZ, J. Sustained release of doxycycline for the treatment of peri-implantitis: randomized controlled trial. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 42, n. 5, p. 439-444, 2004.

BUERGLER, H.; GREGORIANO, C.; LAAGER, R.; MUELLER, B.; SCHUETZ, P.; CONEN, A.; KUTZ, A. Microbiological trends, in-hospital outcomes, and mortality in infective endocarditis: a Swiss nationwide cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, v. 80, n. 4, p. 784-794, 2025. DOI: 10.1093/cid/ciae582.

BUJALDÓN, R.; MONTERO, E.; CHAMORRO, C.; MARÍN, M. J.; INIESTA, M.; SANZ, M.; HERRERA, D. Subgingival microbiome and adjunctive use of probiotics in the treatment of periodontitis in patients with diabetes: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *Journal of Oral Microbiology*, v. 18, n. 1, p. 2624894, 2026. DOI: 10.1080/20002297.2026.2624894.

BUSH, K. Proliferation and significance of clinically relevant  $\beta$ -lactamases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1277, p. 84-90, 2013.

BUSH, K.; BRADFORD, P. A.  $\beta$ -Lactams and  $\beta$ -lactamase inhibitors: an overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 6, n. 8, p. a025247, 2016. DOI: 10.1101/cshperspect.a025247.

BYSTRITSKY, R. J. Cellulitis. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 35, n. 1, p. 49–60, 2021. DOI: 10.1016/j.idc.2020.10.002.

CACHOVAN, G.; NERGIZ, I.; THUSS, U.; SIEFERT, H. M.; SOBOTTKA, I.; ORAL, O.; PLATZER, U.; DOGAN-ONUR, O. Penetration of moxifloxacin into rat mandibular bone and soft tissue. *Acta Odontologica Scandinavica*, v. 67, n. 3, p. 182-186, 2009.

CASARIN, R. C.; PELOSO RIBEIRO, E. D.; SALLUM, E. A.; NOCITI, F. H. JR.; GONÇALVES, R. B.; CASATI, M. Z. The combination of amoxicillin and metronidazole improves clinical and microbiologic results of one-stage, full-mouth, ultrasonic debridement in aggressive periodontitis treatment. *Journal of Periodontology*, v. 83, n. 8, p. 988–998, 2012. DOI: 10.1902/jop.2012.110513.

CHEN C, GILPIN N, WALSH L. Discrepancy in therapeutic and prophylactic antibiotic prescribing in general dentists and maxillofacial specialists in Australia. *Antibiotics* , v. 9, n. 8, p. 492, 2020. doi: 10.3390/antibiotics9080492.

CHEN, I.; KAUFISI, P.; ERDEM, G. Emergence of erythromycin- and clindamycin-resistant *Streptococcus pyogenes* emm 90 strains in Hawaii. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 49, n. 1, p. 439-441, 2011.

CHEN, J.; YU, W.; ZHANG, W.; SUN, C.; ZHANG, W. Antibiotics-associated pseudomembranous colitis: a disproportionality analysis of the US food and drug administration adverse event reporting system (FAERS) database. *Expert Opinion on Drug Safety*, v. 23, n. 10, p. 1359-1365, 2024.

CHOREFTAKIS E, FAHIMIPOUR F, GEISINGER ML. penicillin allergy and dental implant outcomes: a review. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, v. 47, n. 2, p. 64 – 69, 2026.

- CHRYSANTHAKOPOULOS, N. A. Reasons for extraction of permanent teeth in Greece: a five-year follow-up study. *International Dental Journal*, v. 61, n. 1, p. 19-24, 2011.
- CLARKE, J. Toothaches and death. *Journal of the History of Dentistry*, v. 47, n. 1, p. 11-13, 1999.
- COLEMAN, K. Diazabicyclooctanes (DBOs): a potent new class of non- $\beta$ -lactam  $\beta$ -lactamase inhibitors. *Current Opinion in Microbiology*, v. 14, n. 5, p. 550-555, 2011.
- COLLINS, J. R., ARREDONDO, A., ROA, A., VALDEZ, Y., LEÓN, R., & BLANC, V. Periodontal pathogens and tetracycline resistance genes in subgingival biofilm of periodontally healthy and diseased Dominican adults. *Clinical Oral Investigations*, v. 20, n. 2, p. 349–356, 2015. doi.org/10.1007/s00784-015-1516-2
- COLTERJOHN, T.; DE BEER, J.; PETRUCCELLI, D.; ZABTIA, N.; WINEMAKER, M. Antibiotic prophylaxis for dental procedures at risk of causing bacteremia among post-total joint arthroplasty patients: a survey of Canadian orthopaedic surgeons and dental surgeons. *The Journal of Arthroplasty*, v. 29, n. 6, p. 1091-1097, 2014.
- CONTALDO M, D'AMBROSIO F, FERRARO GA, DI STASIO D, DI PALO MP, SERPICO R, SIMEONE M. Antibiotics in dentistry: a narrative review of the evidence beyond the myth. *International Journal of Environmental Research in Public Health*. , v. 20, n. 11, p. 6025, 2023. Doi: 10.3390/ijerph20116025.
- COOPER L, STANKIEWICZ N, SNEDDON J, SEATON RA, SMITH A. Indications for the use of metronidazole in the treatment of non-periodontal dental infections: a systematic review. *JAC Antimicrobial Resistance*, v. 4, n. 4, dlac072. 2022 . Doi: 10.1093/jacamr/dlac072.
- CORNAGLIA, G.; LIGOZZI, M.; MAZZARIOL, A.; VALENTINI, M.; OREFICI, G.; FONTANA, R. Rapid increase of resistance to erythromycin and clindamycin in *Streptococcus pyogenes* in Italy, 1993-1995. *Emerging Infectious Diseases*, v. 2, n. 4, p. 339-342, 1996.
- DABIJA-WOLTER G, AL-ZUBAYDI SS, MOHAMMED MMA, BAKKEN V, BOLSTAD AI. The effect of metronidazole plus amoxicillin or metronidazole plus penicillin V on periodontal pathogens in an in vitro biofilm model. *Clinical and Experimental Dental Research*, v. 4, n. 1, p. 6 -12, 2018. doi: 10.1002/cre2.96
- DAHLEN, G, PREUS HR. Low antibiotic resistance among anaerobic Gram-negative bacteria in periodontitis 5 years following metronidazole therapy. *Anaerobe*, v. 43, p. 94 – 98, 2017. Doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.12.009.
- DALY, C. G. Antibiotic prophylaxis for dental procedures. *Australian Prescriber*, v. 40, n. 5, p. 184-188, 2017. DOI: 10.18773/austprescr.2017.058.
- DANILKOWICZ RM, LACHIEWICZ AM, LORENZANA DJ, BARTON KD, LACHIEWICZ PF. Prosthetic Joint Infection After Dental Work: Is the Correct Prophylaxis Being Prescribed? A Systematic Review. *Arthroplast Today*. 2021 Jan 9;7:69-75. doi: 10.1016/j.artd.2020.11.007. Erratum in: *Arthroplast Today*. 2021 Dec 02;13:7. doi: 10.1016/j.artd.2021.11.009.
- DAVIES, S. C.; FOWLER, T.; WATSON, J.; LIVERMORE, D. M.; WALKER, D. Annual report of the Chief Medical Officer: infection and the rise of antimicrobial resistance. *The Lancet*, v. 381, n. 9878, p. 1606-1609, 2013.

DAYER, M. J.; JONES, S.; PRENDERGAST, B.; BADDOUR, L. M.; LOCKHART, P. B.; THORNHILL, M. H. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *The Lancet*, v. 385, n. 9974, p. 1219-1228, 2015.

DE MOLON, R.S.; RODRIGUES, J. V. S.; DEROIDE, M. B.; SILVA D. B., GARCIA, V. G.; THEODORO, L. H. The efficacy of topical or systemic antibiotics as adjuvants to non-surgical periodontal treatment in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Clinical Medecine*, v. 13, n.16, p. 4763, 2024. doi: 10.3390/jcm13164763.

DE MURI, G. P.; STERKEL, A. K.; KUBICA, P. A.; DUSTER, M. N.; REED, K. D.; WALD, E. R. Macrolide and clindamycin resistance in group A streptococci isolated from children with pharyngitis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v.

DESIMONE, D. C.; LAHR, B. D.; ANAVEKAR, N. S.; SOHAIL, M. R.; TLEYJEH, I. M.; WILSON, W. R.; BADDOUR, L. M. Temporal trends of infective endocarditis in Olmsted County, Minnesota, between 1970 and 2018: a population-based analysis. *Open Forum Infectious Diseases*, v. 8, n. 3, p. ofab038, 2021. DOI: 10.1093/ofid/ofab038.

DIZ DIOS, P.; TOMÁS-CARMONA, I.; LIMERES-POSSE, J.; MEDINA-HENRÍQUEZ, J.; FERNÁNDEZ-FEIJOO, J.; ÁLVAREZ-FERNÁNDEZ, M. Comparative efficacies of amoxicillin, clindamycin, and moxifloxacin in prevention of bacteremia following dental extractions. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 50, n. 9, p. 2996-3002, 2006.

DOGRUEL, F.; GONEN, Z. B.; GUNAY-CANPOLAT, D.; ZARARSIZ, G.; ALKAN, A. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of recovery status in patients with severe dental infection. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, v. 22, n. 4, p. e440-e445, 2017.

DUERDEN, B. I. Virulence factors in anaerobes. *Clinical Infectious Diseases*. May;v. 18, suppl 4, S253-259, 1994. doi: 10.1093/clinids/18.supplement\_4.s253,

DUPIN, C.; TAMANAI-SHACOORI, Z.; EHRMANN, E.; DUPONT, A.; BARLOY-HUBLER, F.; BOUSARGHIN, L.; BONNAURE-MALLET, M.; JOLIVET-GOUGEON, A. Oral Gram-negative anaerobic bacilli as a reservoir of  $\beta$ -lactam resistance genes facilitating infections with multiresistant bacteria. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 45, n. 2, p. 99 -105, 2015.

DYCK, H.; HUGGETT, S.; HILLE, E.; DIERK, O.; SARDEMAN, W. A case report: infection of a knee prosthesis after dental treatment – approaches to prevention. *Hygiene und Medizin*, v. 31, n. 12, p. 569, 2006.

EHMANN, D. E.; JAHIC, H.; ROSS, P. L.; GU, R. F.; HU, J.; DURAND-RÉVILLE, T. F.; LAHIRI, S.; THRESHER, J.; LIVCHAK, S.; GAO, N.; et al. Kinetics of avibactam inhibition against class A, C, and D  $\beta$ -lactamases. *Journal of Biological Chemistry*, v. 288, n. 39, p. 27960-27971, 2013. DOI: 10.1074/jbc.M113.485979.

EHMANN, D. E.; JAHIC, H.; ROSS, P. L.; GU, R. F.; HU, J.; KERN, G.; WALKUP, G. K.; FISHER, S. L. Avibactam is a covalent, reversible, non- $\beta$ -lactam  $\beta$ -lactamase inhibitor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 109, n. 29, p. 11663-11668, 2012. DOI: 10.1073/pnas.1205073109.

ELFADADNY, A.; RAGAB, R. F.; ALHARBI, M.; BADSHAH, F.; IBÁÑEZ-ARANCIBIA, E.; FARAG, A.; HENDAWY, A. O.; DE LOS RÍOS-ESCALANTE, P. R.; ABOUBAKR, M.; ZAKAI, S. A.; NAGEEB, W. M. Antimicrobial resistance of *Pseudomonas*

aeruginosa: navigating clinical impacts, current resistance trends, and innovations in breaking therapies. *Frontiers in Microbiology*, v. 15, p. 1374466, 2024. Doi: 10.3389/fmicb.2024.1374466

ELHASSAN, E.; RINCON, J.; SHARMA, L. A.; SHARMA, A.; HUI, W. L.; QUARANTA, A. Clinical evaluation of full mouth disinfection and azithromycin in chronic periodontitis: randomized clinical trial. *3 Biotechnology*, v. 15, n. 5, p. 147, 2025. Doi: 10.1007/s13205-025-04317-2.

ENGSTRÖM, B. The significance of enterococci in root canal treatment. *Odontologisk Revy*, v. 15, p. 87-106, 1964.

EPSTEIN, J. B. Mucositis in the cancer patient and immunosuppressed host. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 21, n. 2, p. 503-522, 2007.

ESCALANTE, M. G.; EUBANK, T. D.; LEBLEBICIOGLU, B.; WALTERS, J. D. Comparison of azithromycin and amoxicillin before dental implant placement: an exploratory study of bioavailability and resolution of postoperative inflammation. *Journal of Periodontology*, v. 86, n. 10, p. 1190-1200, 2015. DOI: 10.1902/jop.2015.150024.

ESPOSITO, M.; GRUSOVIN, M. G.; WORTHINGTON, H. V. Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 7, CD004152, 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD004152.pub4.

FABRICIUS, L.; DAHLÉN, G.; SUNDQVIST, G.; HAPPONEN, R. P.; MÖLLER, A. J. Influence of residual bacteria on periapical tissue healing after chemomechanical treatment and root filling of experimentally infected monkey teeth. *European Journal of Oral Sciences*, v. 114, n. 4, p. 278-285, 2006.

FAN, K. C.; LIN, J.; YANNUZZI, N. A.; AL-KHERSAN, H.; PATEL, N. A.; MAESTRE-MESA, J.; ZAIDI, M.; MILLER, D.; FLYNN, H. W. In vitro susceptibilities of methicillin-susceptible and resistant staphylococci to traditional antibiotics compared to a novel fluoroquinolone. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*, v. 10, n. 1, p. 9, 2020. Doi: 10.1186/s12348-020-0200-0.

FAUSTI, S. A.; HENRY, J. A.; SCHAFFER, H. I.; OLSON, D. J.; FREY, R. H.; MCDONALD, W. J. High-frequency audiometric monitoring for early detection of aminoglycoside ototoxicity. *Journal of Infectious Diseases*, v. 165, n. 6, p. 1026-1032, 1992. DOI: 10.1093/infdis/165.6.1026.

FERES, M.; FIGUEIREDO, L. C.; SOARES, G. M.; FAVERI, M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontitis. *Periodontology 2000*, v. 67, n. 1, p. 131-186, 2015.

FINEGOLD, S. M.; ROSENBLATT, J. E. Practical aspects of anaerobic sepsis. *Medicine*, v. 52, n. 4, p. 311-322, 1973.

FLYNN, T. R.; HALPERN, L. R. Antibiotic selection in head and neck infections. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, v. 15, n. 1, p. 17-38, 2003. DOI:10.1016/S1042-3699(02)00082-1

FLYNN, T. R.; SHANTI, R. M.; LEVI, M. H.; ADAMO, A. K.; KRAUT, R. A.; TRIEGER, N. Severe odontogenic infections, part 1: prospective report. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 64, n. 7, p. 1093-1103, 2006. DOI: 10.1016/j.joms.2006.03.015.

FOSSE, T.; MADINIER, I.; HITZIG, C.; CHARBIT, Y. Prevalence of  $\beta$ -lactamase-producing strains among 149 anaerobic gram-negative rods isolated from periodontal pockets. *Oral Microbiology and Immunology*, v. 14, p. 352–357, 1999.

FRIEDLANDER, A. H. Presence of staphylococci in mouth and presence of streptococci in late infections of knee and hip joint prostheses: antibiotic prophylaxis, a conundrum. *Special Care in Dentistry*, v. 29, n. 6, p. 226, 2009. DOI: 10.1111/j.1754-4505.2009.00108.x.

GAETTI-JARDIM JR, E.; ZELANTE, F.; AVILA-CAMPOS, M. J. Oral species of *Fusobacterium* from human and environmental samples. *Journal of Dentistry*, v. 24, n. 5, p. 345 – 348, 1996.

GAETTI-JARDIM, E. C.; MARQUETI, A. C.; FAVERANI, L. P.; GAETTI-Jardim JR, E. Antimicrobial resistance of aerobes and facultative anaerobes isolated from the oral cavity. *Journal of Applied Oral Sciences*, v. 18, n. 6, p. 551- 559, 2010. Doi: 10.1590/s1678-77572010000600004.

GAETTI-JARDIM JR, E.; SCHWEITZER, C. M. Antimicrobial susceptibility to  $\beta$ -lactams and metronidazole of microorganisms isolated from chronic and aggressive periodontitis. *International Journal of Odontostomatology*, v. 7, n. 2, p. 193-198, 2013.

GANDHI, U. H.; VYAS, S. D.; MANE, V.; PATEL, S. N.; PATADIYA, H. H.; KUMAR, S.; HAQUE, M. The Effectiveness of metronidazole as a localized drug delivery system in the treatment of periodontal diseases: A narrative review. *The Cureus Journal of Medical Sciences*, v. 13, n. 3, p. e80547, 2025. Doi: 10.7759/cureus.80547.

GANDOLFO, M.I.L.; MONTEIRO, N.G.; JANUZZI, M. S.; BACELAR A.C.Z; RODRIGUES, M.M.A.; OKAMOTO, A.C.; SCHWEITZER, C.M.; GAETTI-JARDIM JR, E. Hipersensibilidade aos  $\beta$ -lactâmicos e outros antibióticos. Bases biológicas. *Archives of Health Investigation*, v. 5, n. 1, p. 25 – 32, 2016.

GENCO, R. J.; SANZ, M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: an overview. *Periodontology 2000*, v. 83, n. 1, p. 7-13, 2020. Doi: 10.1111/prd.12344.

GEORGOPAPADAKOU, N.; HAMMARSTROM, S.; STROMINGER, J. L. Isolation of the penicillin-binding peptide from D-alanine carboxypeptidase of *Bacillus subtilis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 74, n. 3, p. 1009-1012, 1977. DOI: 10.1073/pnas.74.3.1009.

GERSONY, W. M.; HAYES, C. J.; DRISCOLL, D. J.; KEANE, J. F.; KIDD, L.; O'FALLON, W. M.; PIERONI, D. R.; WOLFE, R. R.; WEIDMAN, W. H. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation*, v. 87, n. 2, supl., p. I121-I126, 1993.

GHUYSEN, J. M. Molecular structure of penicillin-binding proteins and beta-lactamases. *Trends in Microbiology*, v. 2, n. 10, p. 372-380, 1994.

GIANNITSIOTI, E.; PEFANIS, A.; GOGOS, C.; LEKKOU, A.; DALEKOS, G. N.; GATSELIS, N. et al. Evolution of epidemiological characteristics of infective endocarditis in Greece. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 106, p. 213-220, 2021. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.03.009.

GISKE, C. G. Contemporary resistance trends and mechanisms for the old antibiotics colistin, temocillin, fosfomycin, mecillinam and nitrofurantoin. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 21, n. 10, p. 899-905, 2015. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.05.022.

- GIUNTA CRESCENTE, C.; SOTO DE FACCHIN, M.; ACEVEDO RODRÍGUEZ, A. M. Medical-dental considerations in the care of children with facial cellulitis of odontogenic origin: a disease of interest for pediatricians and pediatric dentists. *Archivos Argentinos de Pediatría*, v. 116, n. 4, p. e548-e553, 2018.
- GLAVINA, A.; MARTIC, D.; PERKO, M. A.; MESIN-DELIC, D.; TADIN, A.; LESIC, S.; SUPE-DOMIC, D. The oral microbiome and systemic health: current insights into the mouth-body connection. *Life*, v. 9, n. 2, p. 294, 2026. Doi: 10.3390/life16020294.
- GOFF, D. A.; MANGINO, J. E.; TROLLI, E.; SCHEETZ, R.; GOFF, D. Private practice dentists improve antibiotic use after dental antibiotic stewardship education from infectious diseases experts. *Open Forum of Infectious Diseases*, v. 9, n. 8, ofac361, 2022. doi: 10.1093/ofid/ofac361.
- GOLUB, L. M.; RAMAMURTHY, N.; MCNAMARA, T. F.; GOMES, B.; WOLFF, M.; CASINO, A.; KAPOOR, A.; ZAMBON, J.; CIANCIO, S.; SCHNEIR, M, et al. Tetracyclines inhibit tissue collagenase activity. A new mechanism in the treatment of periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*, v. 19, n. 6, p. 651-655, 1984.
- GOMES, B. P.; SOUZA, S. F.; FERRAZ, C. C.; TEIXEIRA, F. B.; ZAIA, A. A.; VALDRIGHI, L.; SOUZA-FILHO, F. J. Effectiveness of 2% chlorhexidine gel and calcium hydroxide against *Enterococcus faecalis* in bovine root dentine in vitro. *International Endodontic Journal*, v. 36, n. 4, p. 267-275, 2003. DOI: 10.1046/j.1365-2591.2003.00634.x.
- GÓMEZ-ARÁMBULA, H.; HIDALGO-HURTADO, A.; RODRÍGUEZ-FLORES, R.; GONZÁLEZ-AMARO, A. M.; GARROCHO-RANGEL, A.; POZOS-GUILLÉN, A. Moxifloxacin versus clindamycin/ceftriaxone in the management of odontogenic maxillofacial infectious processes: a preliminary, intrahospital, controlled clinical trial. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, v. 7, n. 5, e634-9, 2015. Doi: 10.4317/jced.52627.
- GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, R.; CORTELL-BALLESTER, I.; HERRÁEZ-VILAS, J. M.; ARNAU-DE BOLÓS, J. M.; GAY-ESCODA, C. Antibiotic prescription in the treatment of odontogenic infection by health professionals: a factor to consensus. *Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal*, v. 17, n. 3, p. 452- 456, 2012.
- GREEN, M.; WALD, E. R. Emerging resistance to antibiotics: impact on respiratory infections in the outpatient setting. *Annals of Allergy and Asthma Immunology*, n. 77, p. 167 - 173, 1996.
- GREEN, E. A; FOGARTY, K.; ISHMAEL, F. T. Penicillin allergy: mechanisms, diagnosis, and management. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, v. 50, n. 2; p. 221-235, 2023. doi: 10.1016/j.pop.2022.11.002
- GRILLO, R.; BORBA, A. M.; BROZOSKI, M.; MOREIRA, S. B.; SILVA, Y. S. DA; NACLÉRIO-HOMEM, M. G. DA GRAÇA. Evolution of the treatment of severe odontogenic infections over 50 years: a comprehensive review. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, v. 18, n. 2, p. 225-233, 2023. DOI: 10.1016/j.jtumed.2022.08.008.
- GROSS, A.E.; SUDA, K. J.; ZHOU, J.; CALIP, G. S.; ROWAN, S. A.; HERSHOW, R. CC.; PEREZ, R.; EVANS, C. T.; MCGREGO, J. C. Serious antibiotic-related adverse effects following unnecessary dental prophylaxis in the United States. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, v. 42, n. 1, p. 110–112, 2021.

GUÉRIN, F.; DEJOIES, L.; DEGAND, N.; GUET-REVILLET, H.; JANVIER, F.; CORVEC, S.; BARRAUD, O.; GUILLARD, T.; WALEWSKI, V.; GALLOIS, E.; et al. In vitro antimicrobial susceptibility profiles of gram-positive anaerobic cocci responsible for human invasive infections. *Microorganisms*, v. 9, p. 1665, 2021. Doi.org/10.3390/microorganisms9081665.

GULABIVALA, K.; NG, Y. L. Factors that affect the outcomes of root canal treatment and retreatment: a reframing of the principles. *International Endodontic Journal*, v. 56, suppl. 2, p. 82-115, 2023. DOI: 10.1111/iej.13897.

HAAS, A. N.; STEWART, S.; SUSIN, C.; ALBANDAR, J. M. Necrotizing periodontal diseases: epidemiology, clinical features, and etiopathogenesis. *Journal of Periodontal Research*, v. 23, p. 1-17, 2025. doi: 10.1111/jre.70028.

HAJISHENGALLIS, G.; LAMONT, R. J. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Molecular Oral Microbiology*, v. 27, n. 6, p. 409-419, 2012. DOI: 10.1111/j.2041-1014.2012.00663.x.

HAMMAD, Y.; NEAL, T. W.; SCHLIEVE, T. Admission C-reactive protein, WBC count, glucose, and body temperature in severe odontogenic infections: a retrospective study using severity scores. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, v. 133, n. 6, p. 639-642, 2022. DOI: 10.1016/j.oooo.2021.11.002.

HAMMAMI, C.; NASRI, W. Antibiotics in the treatment of periodontitis: a systematic review of the literature. *International Journal of Dentistry*, v. 8, 6846074. 2021. Doi: 10.1155/2021/6846074.

HAMPELSKA, K.; JAWORSKA, M. M.; BABALSKA, Z. L.; KARPIŃSKI, T. M. The role of oral microbiota in intra-oral halitosis. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 8, p. 2484, 2020. DOI: 10.3390/jcm9082484.

HASSANEIN, A. G.; MOHAMED, E. E. H.; HAZEM, M.; EL SAYED, A. E. S. M. Assessment of prognosis in odontogenic descending necrotizing mediastinitis: a longitudinal retrospective study. *Surgical Infections*, v. 21, n. 8, p. 709-715, 2020.

HEASMAN, P. A.; VERNAZZA, C. R.; GAUNT, F. L.; PENNINGTON, M. W. Cost-effectiveness of adjunctive antimicrobials in the treatment of periodontitis. *Periodontology 2000*, v. 55, p. 217 – 230, 2011.

HEIM, N.; FARON, A.; WIEDEMAYER, V.; REICH, R.; MARTINI, M. Microbiology and antibiotic sensitivity of head and neck space infections of odontogenic origin: differences in inpatient and outpatient management. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, v. 45, n. 10, p. 1731-1735, 2017. DOI: 10.1016/j.jcms.2017.07.013.

HEIM, N.; WIEDEMAYER, V.; REICH, R. H.; MARTINI, M. The role of C-reactive protein and white blood cell count in the prediction of length of stay in hospital and severity of odontogenic abscess. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, v. 46, n. 12, p. 2220-2226, 2018.

HERNÁNDEZ-CERUELOS, A.; ROMERO-QUEZADA, L. C.; RUVALCABA-LEDEZMA, J. C.; LÓPEZ-CONTRERAS, L. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. *European Reviews in Medical Pharmacology Sciences*, v. 23, n. 1, p. 397 - 401, 2019.

HERRERA, D.; RETAMAL-VALDES, B.; ALONSO, B.; FERES, M. Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-

periodontal lesions. *Journal of Periodontology*, v. 89, supl 1, S85-S102, 2018. Doi: 10.1002/JPER.16-0642.

HOFSTAD, T. Virulence determinants in non-spore-forming bacteria. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, supl. 62, p. 15-24, 1989.

HOLMES, C. J.; PELLECCIA, R. Antimicrobial therapy in management of odontogenic infections in general dentistry. *Dental Clinics of North America*, v. 60, n. 2, p. 497-507, 2016. DOI: 10.1016/j.cden.2015.11.013.

HOOPER, D. C.; JACOBY, G. A. Topoisomerase inhibitors: fluoroquinolone mechanisms of action and resistance. *Cold Spring Harbors Perspectives in Medicine*, v.6, n. 9, p. 025320, 2016. Doi: 10.1101/cshperspect.a025320.

HULL, M. W.; CHOW, A. W. An approach to oral infections and their management. *Current Infectious Disease Reports*, v. 7, n. 1, p. 17-27, 2005. DOI: 10.1007/s11908-005-0019-8.

HURLEY, B. W; NGUVEN, C. C. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Archives of Internal Medicine*, v. 162, n. 19, p:2177-2184, 2002.

HUSSEIN, H.; MONTESINOS-GUEVARA, C.; ABOUELKHEIR, M.; BROWN, R. S.; HNEINY, L.; AMER, Y. S. Quality appraisal of antibiotic prophylaxis guidelines to prevent infective endocarditis following dental procedures: a systematic review. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*, v. 134, n. 5, p. 562-572, 2022.

HUTCHIN, T.; CORTOPASSI, G. Proposed molecular and cellular mechanism of aminoglycoside ototoxicity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 38, n. 11, p. 2517-2520, 1994. DOI: 10.1128/AAC.38.11.2517.

HWANG, T.; ANTOUN, J. S.; LEE, K. H. Features of odontogenic infections in hospitalised and non-hospitalised settings. *Emergency Medicine Journal*, v. 28, n. 9, p. 766-769, 2011.

ILYES, I.; BOARIU, M.; RUSU, D.; IORIO-SICILIANO, V.; VELA, O.; BOIA, S.; RADULESCU, V.; ŞURLIN, P.; JENTSCH, H.; LODIN, A.; STRATUL, S. I. comparative study of systemic vs. local antibiotics with subgingival instrumentation in stage iii-iv periodontitis: a retrospective analysis. *Antibiotics*, v. 13, n. 5, p. 430, 2024. Doi: 10.3390/antibiotics13050430.

IRELAND, R. S.; PALMER, N. O.; LINDENMEYER, A.; MILLS, N. An investigation of antibiotic prophylaxis in implant practice in the UK. *British Dental Journal*, v. 213, n. 8, p. E14, 2012. DOI: 10.1038/sj.bdj.2012.960.

ITO, N.; ITOH, N.; KAMESHIMA, S. Volatile sulfur compounds produced by the anaerobic bacteria *Porphyromonas* spp. isolated from the oral cavities of dogs. *Veterinary Sciences*, v.10, n. 8, p. 503, 2023. Doi: 10.3390/vetsci10080503.

JACQUES, A.; ALLEN, P. Common abscesses of the head and neck. *Medical Clinics of North America*, v. 110, n. 1, p. 53 – 66, 2026.

JAIN, N.; JANSONE, I.; OBIDENOVA, T.; SIMANIS, R.; MEISTERS, J.; STRAUPMANE, D.; REINIS, A. Antimicrobial resistance in nosocomial isolates of Gram-negative bacteria: public health implications in the Latvian context. *Antibiotics*, v. 10, n. 7, p. 791, 2021. DOI: 10.3390/antibiotics10070791.

JENSEN, A. D.; BUNDGAARD, H.; BUTT, J. H.; BRUUN, N. E.; VOLDSTEDLUND, M.; TORP-PEDERSEN, C.; GISLASON, G.; IVERSEN, K.; CHAMAT, S.; DAHL, A.; KØBER, L.; ØSTERGAARD, L.; FOSBØL, E. L. Temporal changes in the incidence of infective endocarditis in Denmark 1997-2017: a nationwide study. *International Journal of Cardiology*, v. 326, p. 145-152, 2021. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.10.029.

JEPSEN, K.; FALK, W.; BRUNE, F.; FIMMERS, R.; JEPSEN, S.; BEKEREDJIAN-DING, I. Prevalence and antibiotic susceptibility trends of periodontal pathogens in the subgingival microbiota of German periodontitis patients: a retrospective surveillance study. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 48, n. 9, p. 1216 – 1227, 2021.

JEPSEN, K.; FALK, W.; BRUNE, F.; COSGAREA, R.; FIMMERS, R.; BEKEREDJIAN-DING, I.; JEPSEN, S. Prevalence and antibiotic susceptibility trends of selected *Enterobacteriaceae*, enterococci, and *Candida albicans* in the subgingival microbiota of German periodontitis patients: a retrospective, surveillance study. *Antibiotics*, v. 11, p. 385, 2022. Doi.org/10.3390/antibiotics11030385

JESMAN, C.; MŁUDZIK, A.; CYBULSKA, M. History of antibiotics and sulphonamides. *Polski Merkuriusz Lekarski*, v. 30, n. 179, p. 320-322, 2011.

JIAO, Y.; TAY, F. R.; NIU, L. N.; CHEN, J. H. Advancing antimicrobial strategies for managing oral biofilm infections. *International Journal of Oral Science*, v. 11, n. 3, p. 28, 2019. DOI: 10.1038/s41368-019-0062-1.

JONES, T. D.; BAUMGARTNER, L.; BELLOWS, M. T. et al. Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Circulation*, v. 11, n. 3, p. 317-320, 1955.

JOUSIMIES-SOMER, H.; SUMMANEN, P. Recent taxonomic changes and terminology update of clinically significant anaerobic Gram-negative bacteria (excluding spirochetes). *Clinical Infectious Diseases*, v. 35, suppl. 1, p. S17-S21, 2002. DOI: 10.1086/341915.

JUNCAR, M.; POPA, A. R.; BACIUȚ, M. F.; JUNCAR, R. I.; ONIȘOR-GLIGOR, F.; BRAN, S.; BĂCIUȚ, G. Evolution assessment of head and neck infections in diabetic patients: a case-control study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, v. 42, n. 5, p. 498-502, 2014. DOI: 10.1016/j.jcms.2013.06.009.

KALALI, N.; KADKHODA, Z.; AMID, R.; GHOURCHIAN, S.; DOURAGHI, M. Identification of oral anaerobic bacteria and the beta-lactamase resistance genes from Iranian patients with periodontitis. *Anaerobe*, v. 75, p. 102515, 2022. Doi: 10.1016/j.anaerobe.2022.102515.

KALEMEERA, F.; HOSEIN, I.; MAHARAJ, S.; RAMKHALAWAN, A.; NAGASSAR, R. P.; NAIDU R. Antibiotic prescribing in dental practice: a cross-sectional survey in Trinidad and Tobago. *International Dental Journal*, v. 76, n. 4, p. 109588, 2026. Doi.org/10.1016/j.identj.2026.109588.

KATTAN, J. N.; VILLEGAS, M. V.; QUINN, J. P. New developments in carbapenems. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 14, p. 1102-1111, 2008.

KENSARA, A.; SAITO, H.; MONGODIN, E. F.; MASRI, R. Microbiological profile of peri-implantitis: analyses of peri-implant microbiome. *Journal of Prosthodontics*, v. 33, p. 330-339, 2024.

KHALIL, D.; HULTIN, M.; ANDERSSON FRED, L.; PARKBRING OLSSON, N.; LUND, B. Antibiotic prescription patterns among Swedish dentists working with dental implant

surgery: adherence to recommendations. *Clinical Oral Implants Research*, v. 26, n. 9, p. 1064-1069, 2015. DOI: 10.1111/clr.12402.

KIM, A.S.; ABDELHAY, N.; LEVIN, L.; WALTERS, J. D.; GIBSON, M. P. Antibiotic prophylaxis for implant placement: a systematic review of effects on reduction of implant failure. *British Dental Journal*, v. 228, n. 12, p. 943-951, 2020.

KIM, K. S.; ROWLINSON, M. C.; BENNION, R.; LIU, C.; TALAN, D.; SUMMANEN, P.; FINEGOLD, S. M. Characterization of *Slackia exigua* isolated from human wound infections, including abscesses of intestinal origin. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 48, n. 4, p. 1070-1075, 2010. DOI: 10.1128/JCM.01576-09.

KIM, M. K.; CHUANG, S. K.; AUGUST, M. Antibiotic resistance in severe orofacial infections. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 75, n. 5, p. 962-968, 2017.

KIMBERLY, E. Updates in the management of *Clostridium difficile* for adults. *US Pharmacist*, v. 44, n. 4, p:HS9-HS12, 2019.

KLINGE, A.; KHALIL, D.; KLINGE, B.; LUND, B.; AKBAR, A. N.; TRANAEUS, S.; HULTIN, M. Prophylactic antibiotics for staged bone augmentation in implant dentistry. *Acta Odontologica Scandinavica*, v. 78, n. 1, p. 64-73, 2020. DOI: 10.1080/00016357.2019.1656819.

KONDREDDY, K.; MOHANTY, A.; DESAI, V.; SUREKHA, G. L.; KHADER, A. A.; MATHUR, S.; SHETTY, S. The effect of adjunctive antimicrobial therapy on the clinical outcomes of non-surgical periodontal treatment: a systematic review. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, v. 17, suppl. 1, S463-S466, 2025. doi: 10.4103/jpbs.jpbs\_1426\_24.

KOTSAKIS, G. A.; OLMEDO, D. G. Peri-implantitis is not periodontitis: scientific discoveries shed light on microbiome-biomaterial interactions that may determine disease phenotype. *Periodontology 2000*, v. 86, n. 1, p. 231-240, 2021.

KRISTICH, C, J.; RICE, L. B.; ARIAS, C. A. Enterococcal Infection -treatment and antibiotic resistance. 2014 Feb 6. In: GILMORE MS, CLEWELL DB, IKE Y, et al., editors. Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection [Internet]. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190420/>

KULA, L.; KALINOWSKA, J.; KOCZOR-ROZMUS, A. Endodontic treatment regimens and their application in practice: survey and comparative study. *Journal of Education, Health and Sport*, v. 11, p. 30-43, 2021.

KURIYAMA, T.; KARASAWA, T.; NAKAGAWA, K.; YAMAMOTO, E.; NAKAMURA, S. Incidence of beta-lactamase production and antimicrobial susceptibility of anaerobic Gram-negative rods isolated from pus specimens of orofacial odontogenic infections. *Oral Microbiology and Immunology*, v. 16, n. 1, p. 10 – 15, 2001.

KURIYAMA, T.; ABSI, E. G.; WILLIAMS, D. W.; LEWIS, M. A. An outcome audit of the treatment of acute dentoalveolar infection: impact of penicillin resistance. *British Dental Journal*, v. 198, n. 12, p. 759-763, 2005.

LAMIAE, H.; BOUCHRA, T. Antibiotic resistance in odontogenic infections – systematic review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, v. 38, n. 1, p. 118-132, 2026.

LAMONT, R. J.; MILLER, D. P.; BAGAITKAR, J. Illuminating the oral microbiome: cellular microbiology. *FEMS Microbiology Reviews* 47, no. 5, fuad045, 2023. Doi. org/ 10. 1093/ femsre/ fuad045.

LANA, M. A.; RIBEIRO-SOBRINHO, A. P.; STEHLING, R.; GARCIA, G. D.; SILVA, B. K.; HAMDAN, J. S.; NICOLI, J. R.; CARVALHO, M. A.; FARIAS, L. M. DE. Microorganisms isolated from root canals presenting necrotic pulp and their drug susceptibility in vitro. *Oral Microbiology and Immunology*, v. 16, n. 2, p. 100-105, 2001. DOI: 10.1034/j.1399-302x.2001.016002100.x.

LANG, N. P.; PUN, L.; LAU, K. Y.; LI, K. Y.; WONG, M. C. A systematic review on survival and success rates of implants placed immediately into fresh extraction sockets after at least 1 year. *Clinical Oral Implants Research*, v. 23, supl. 5, p. 39-66, 2012. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2011.02372.x.

LASKIN, D. M.; DENT, C. D.; MORRIS, H. F.; OCHI, S.; OLSON, J. W. The influence of preoperative antibiotics on success of endosseous implants at 36 months. *Annals of Periodontology*, v. 5, n. 1, p. 166-174, 2000. DOI: 10.1902/annals.2000.5.1.166.

LEE, C. T.; CHUANG, S. K.; STOUPEL, J. Survival analysis and other clinical outcomes of immediate implant placement in sites with periapical lesions: systematic review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, v. 30, n. 2, p. 268-278, 2015. DOI: 10.11607/jomi.3619.

LEE, P.; SHANSON, D. Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 60, n. 5, p. 1172, 2007.

LEMOES, L. H. B.; SILVA, L. R. D.; CORREA, M. G.; GOLEBIOVSKI, W.; WEKSLER, C.; GARRIDO, R. Q. et al. Infective endocarditis in the elderly: distinct characteristics. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 117, n. 4, p. 775-781, 2021. DOI: 10.36660/abc.20201134.

LEVI, M. E.; EUSTERMAN, V. D. Oral infections and antibiotic therapy. *Otolaryngologic Clinics of North America*, v. 44, n. 1, p. 57-78, 2011.

LEVIN, L.; FRANKENTHAL, S.; JOSEPH, L.; ROZITSKY, D.; LEVI, G.; MACHTEI, E. E. Water jet with adjunct chlorhexidine gel for nonsurgical treatment of peri-implantitis. *Quintessence International*, v. 46, n. 2, p. 133-137, 2015. DOI: 10.3290/j.qi.a32819.

LEWIS, J. S.; LEPAK, A. J.; THOMPSON, G. R.; CRAIG, W. A.; ANDES, D. R.; SABOL-DZINTARS, K. E.; JORGENSEN, J. H. Failure of clindamycin to eradicate infection with beta-hemolytic streptococci inducibly resistant to clindamycin in an animal model and in human infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 58, n. 3, p. 1327-1331, 2014. DOI: 10.1128/AAC.01877-13.

LI, D.; YU, Z.; NIE, C.; LI, H.; JIANG, J.; WANG, J. Distribution and antimicrobial resistance of pathogens in oral and maxillofacial infections during and Post-COVID-19 pandemic. *Frontiers in Public Health*, v. 14, p. 1805185, 2026. doi: 10.3389/fpubh.2026.1805185

LI, H. L.; TROMP, J.; TERAMOTO, K.; TSE, Y. K.; YU, S. Y.; LAM, L. Y. et al. Temporal trends and patterns of infective endocarditis in a Chinese population: a territory-wide study in Hong Kong (2002-2019). *The Lancet Regional Health – Western Pacific*, v. 22, p. 100417, 2022. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2022.100417.

LIAO, C. H.; TENG, L. J.; HSUEH, P. R.; CHEN, Y. C.; HUANG, L. M.; CHANG, S. C.; HO, S. W. Nutritionally variant streptococcal infections at a university hospital in

Taiwan: disease emergence and high prevalence of beta-lactam and macrolide resistance. *Clinical Infectious Diseases*, v. 38, n. 3, p. 452-455, 2004. DOI: 10.1086/381098.

LIMA, F. S. F.; FACURY, A. G. B. F. *Enterococcus faecalis* and endodontic treatment failure: a qualitative systematic review of its role and elimination strategies. *Australian Endodontic Journal*, 2026. Doi: 10.1111/aej.70072.

LINDEBOOM, J. A. H.; TUK, J. G. C.; KROON, F. H. M.; VAN DEN AKKER, H. P. A randomized prospective controlled trial of antibiotic prophylaxis in intraoral bone grafting procedures: single-dose clindamycin versus 24-hour clindamycin prophylaxis. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*, v. 9, n. 6, p. 384-388, 2005. DOI: 10.1007/s10006-005-0650-4.

LINDEBOOM, J. A.; FRENKEN, J. W.; TUK, J. G.; KROON, F. H. A randomized prospective controlled trial of antibiotic prophylaxis in intraoral bone-grafting procedures: preoperative single-dose penicillin versus preoperative single-dose clindamycin. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 35, n. 5, p. 433-436, 2006. DOI: 10.1016/j.ijom.2006.01.003.

LIVERMORE, D. M. Minimising antibiotic resistance. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 5, n. 7, p. 450-459, 2005. DOI: 10.1016/S1473-3099(05)70166-3.

LOCKHART, P.B.; THORNHILL, M. H.; ZHAO, J.; BADDOUR, L. M.; DAVIS, J.; MCKNIGHT, P. E.; GILBERT, G. H.; MUNGIA, R.; MOUGEOT, J. L; National Dental PBRN Collaborative Group. Prophylactic antibiotic prescribing in dental practice: Findings from a National Dental Practice-Based Research Network questionnaire. *Journal of American Dental Association*, v.151, n. 10, p. 770 – 781, . 2020. Doi: 10.1016/j.adaj.2020.04.027.

LODI, G.; FIGINI, L.; SARDELLA, A.; CARRASSI, A.; DEL FABBRO, M.; FURNESS, S. Antibiotics to prevent complications after tooth extractions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 11, CD003811, 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD003811.pub2.

LORD, J.; GIKONYO, A.; MIWA, A.; ODOI, A. Antimicrobial resistance among *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, and *Pseudomonas* spp. isolates from clinical specimens from a hospital in Nairobi, Kenya *Peer Journal*, v. 9, p. e11958, 2021. Doi: 10.7717/peerj.11958.

LU, H-K.; CHEI, C-J. Efficacy of subgingivally applied minocycline in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, v. 40, p. 20 – 27, 2005.

LUND, B.; HULTIN, M.; TRANÄUS, S.; NAIMI-AKBAR, A.; KLINGE, B. Complex systematic review – perioperative antibiotics in conjunction with dental implant placement. *Clinical Oral Implants Research*, v. 26, suppl. 11, p. 1-14, 2015. DOI: 10.1111/clr.12637.

MACHTEI, E.; FRANKENTHAL, S.; LEVI, G.; ELIMELECH, R.; SHOSHANI, E.; ROSENFELD, O.; TAGGER-GREEN, N.; SHLOMI, B. Treatment of peri-implantitis using multiple applications of chlorhexidine chips: a double-blind, randomized multi-centre clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 39, p. 1198-1205, 2012. DOI: 10.1111/jcpe.12006.

MADEC, J. Y.; HAENNI, M.; NORDMANN, P.; POIREL, L. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase/AmpC- and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in animals: a

threat for humans? *Clinical Microbiology and Infection*, v. 23, n. 11, p. 826-833, 2017. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.01.013.

MAH, T. F. C.; O'TOOLE, G. A. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends in Microbiology*, v. 9, n. 1, p. 34-39, 2001. DOI: 10.1016/S0966-842X(00)01913-2.

MAJALEKAR, P. P.; SHIROTE, P. J. Fluoroquinolones: blessings or curses. *Current Drug Targets*, v. 21, n. 13, p. 1354-1370, 2020. Doi: 10.2174/1389450121666200621193355

MANTA, F. M.; SILVA, A. P.; NUNES, G. P.; CAVALCANTI, U. D. N. T.; SOUZA, L. G. S.; ANTUNES, E. L. Protocolo farmacoterápico para as clínicas de atenção básica do curso de Odontologia. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 3, e24511326540, 2022.

MANZUR, A.; GONZÁLEZ, A. M.; POZOS, A.; SILVA-HERZOG, D.; FRIEDMAN, S. Bacterial quantification in teeth with apical periodontitis related to instrumentation and different intracanal medications: a randomized clinical trial. *Journal of Endodontics*, v. 33, n. 2, p. 114-118, 2007. DOI: 10.1016/j.joen.2006.11.003.

MARRA, F.; GEORGE, D.; CHONG, M.; SUTHERLAND, S.; PATRICK, D. M. Antibiotic prescribing by dentists has increased: why? *The Journal of the American Dental Association*, v. 147, n. 5, p. 320-327, 2016. DOI: 10.1016/j.adaj.2015.12.014.

MARTINHO, F. C.; LEITE, F. R.; NÓBREGA, L. M.; ENDO, M. S.; NASCIMENTO, G. G.; DARVEAU, R. P.; GOMES, B. P. Comparison of *Fusobacterium nucleatum* and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharides clinically isolated from root canal infection in the induction of pro-inflammatory cytokines secretion. *Brazilian Dental Journal*, v. 27, n. 2, p. 202 – 207, 2016.

MARTINS, B. G. S.; FERNANDES, J. C. H.; MARTINS, A. G.; CASTILHO, R. M.; FERNANDES, G. V. O. Surgical and non-surgical treatment perspectives for peri-implantitis: an overview of systematic reviews. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, v. 37, n. 4, p. 660-676, 2022. DOI: 10.11607/jomi.9659.

MARTY, M.; PALMIERI, J.; NOIRIT-ESCLASSAN, E.; VAYSSE, F.; BAILLEUL-FORESTIER, I. Necrotizing periodontal diseases in children: a literature review and adjustment of treatment. *Journal of Tropical Pediatrics*, v. 62, n. 4, p. 331 -337, 2016.

MATOS, T. S.; OLIVEIRA, M.S.C.; SANTOS, F.J.M.M.; ALMEIRA JR, P. Profilaxia antibiótica na odontologia: quando e como usar? Revisão de literatura. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 46, n. 1, p. 26-30, 2024.

MBARAKA, A.; MEENA, R. R.; MENGHANI, E.; VERMA, N. Targeting biofilm-driven antibiotic resistance: emerging mechanisms and next-generation therapeutic interventions. *Frontiers in Microbiology*, v. 17, p. 1823476, 2026. Doi: 10.3389/fmicb.2026.1823476

MCCURDY, S.; LAWRENCE, L.; QUINTAS, M.; WOOSLEY, L.; FLAMM, R.; TSENG, C.; CAMMARATA, S. In vitro activity of delafloxacin and microbiological response against fluoroquinolone-susceptible and nonsusceptible *Staphylococcus aureus* isolates from two phase 3 studies of acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 61, n. 9, e00772-17, 2017. DOI: 10.1128/AAC.00772-17.

MCNALLY, C. M.; VISVANATHAN, R.; LIBERALI, S.; ADAMS, R. J. Antibiotic prophylaxis for dental treatment after prosthetic joint replacement: exploring the orthopaedic surgeon's opinion. *Arthroplasty Today*, v. 2, n. 3, p. 123-126, 2016.

MEGGED, O.; ASSOUS, M.; WEINBERG, G.; SCHLESINGER, Y. Inducible clindamycin resistance in  $\beta$ -hemolytic streptococci and *Streptococcus pneumoniae*. *Israel Medical Association Journal*, v. 15, n. 1, p. 27-30, 2013.

MERCURO, N. J.; DAVIS, S. L.; ZERVOS, M. J.; HERC, E. S. Combatting resistant enterococcal infections: a pharmacotherapy review. *Expert Opinion in Pharmacotherapy*, v. 19, n. 9, p. 979 – 992, 2018.

MESAROS N, NORDMANN P, PLÉSIAT P, ROUSSEL-DELVALLEZ M, VAN ELDERE J, GLUPCZYNSKI Y, VAN LAETHEM Y, JACOBS F, LEBECQUE P, MALFROOT A, TULKENS PM, VAN BAMBEKE F. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 13, n. 6, p. 570 – 578, 2007.

MIGUEL-YANES, J. M.; JIMENEZ-GARCIA, R.; MIGUEL-DIEZ, J.; HERNÁNDEZ-BARRERA, V.; CARABANTES-ALARCON, D.; ZAMORANO-LEON, J. J. et al. Differences in sex and the incidence and in-hospital mortality among people admitted for infective endocarditis in Spain, 2016-2020. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 22, p. 6847, 2022. DOI: 10.3390/jcm11226847.

MILLER, S. I. Antibiotic resistance and regulation of the Gram-negative bacterial outer membrane barrier by host innate immune molecules. *mBio*, v. 7, n. 10, 2016.1128/mbio.01541-16. [Doi.org/10.1128/mbio.01541-16](https://doi.org/10.1128/mbio.01541-16)

MITTAL, H.; YADAV, S. SHEKHAWAT, H.; PARIHAR, D. A rare congenital, non-odontogenic cheek fistula in a paediatric patient: probable incomplete transverse facial cleft? *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 2026. Doi 10.1007/s12663-025-02866-w

MOCHALOV I, KRYVTSOVA M, CHOBAY A, KULYNYCH M. Identification of pathogenic microflora and its sensitivity to antibiotics in cases of the odontogenic purulent periostitis and abscesses in the oral cavity. *Prague Medical Repository*, v. 124, n. 1, p. 16-32, 2023. doi: 10.14712/23362936.2023.2.

MOHR, J. F.; FRIEDRICH L. V.; YANKELEV, S.; LAMP, K. C. Daptomycin for the treatment of enterococcal bacteraemia: results from the cubicin outcomes registry and experience (CORE). *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 33, n. 4, p. 543 – 548, 2009.

MOMBELLI, A.; FELOUTZIS, A.; BRÄGGER, U.; LANG, N. P. Treatment of peri-implantitis by local delivery of tetracycline: clinical, microbiological and radiological results. *Clinical Oral Implants Research*, v. 12, n. 4, p. 287-294, 2001. DOI: 10.1034/j.1600-0501.2001.012004287.x.

MOMBELLI, A.; LANG, N. P. Antimicrobial treatment of periimplant infections. *Clinical Oral Implants Research*, v. 3, n. 4, p. 162-168, 1992.

MORAIS, M.; ALMEIDA, P.C. S.; OLIVEIRA, M. R.; MARIANO, R. C.; LIMA, R. M. Extractions of third molars - factors related to surgical difficulty and trans-and postoperative complications. *Revista Ciências e Odontologia*, v. 9, n. 1, p. 168-176, 2025.

- MOSCA A, MIRAGLIOTTA L, IODICE MA, ABBINANTE A, MIRAGLIOTTA G. Antimicrobial profiles of *Prevotella* spp. and *Fusobacterium nucleatum* isolated from periodontal infections in a selected area of southern Italy. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 30, n. 6, p. 521 – 524, 2007. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.07.022.
- NARIKAWA, S. Distribution of metronidazole susceptibility factors in obligate anaerobes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 18, n. 5, p. 565-574, 1986.
- NATHANI, M. et al. Clinical and diagnostic perspectives on bacterial deep neck space infections. *Medical Journal Armed Forces India*, 2026. DOI: 10.1016/j.mjafi.2026.03.018.
- NEAL, T. W.; HAMMAD, Y.; CARR, B. R.; SCHLIEVE, T. The cost of surgically treated severe odontogenic infections: a retrospective study using severity scores. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 80, n. 5, p. 891-901, 2022.
- NEELAM; JAIN, V. K.; SINGH, M.; JOSHI, V. G.; CHHABRA, R.; SINGH, K.; RANA, Y. S. Virulence and antimicrobial resistance gene profiles of *Staphylococcus aureus* associated with clinical mastitis in cattle. *PLoS ONE*, v. 17, n. 5, e0264762, 2022. DOI: 10.1371/journal.pone.0264762.
- NEVES, C.A., RUSSI, K.L., ALVES, C.H. *et al.* Overprescription of antibiotics in Brazilian dental clinics: an evaluation of current practices. *Scientific Reports*, v. 14, p. 29796, 2024. Doi: 10.1038/s41598-024-80908-y
- NEWMAN, M. G. Anaerobic oral and dental infection, *Reviews of Infectious Diseases*, v. 6, suppl. 1, p. S107-S114, 1984. Doi 10.1093/clinids/6.Supplement\_1.S107
- NIX, N.L.; ZUSMAN, N.T.; DUZGUNE S.N. Odontogenic infections resistant to empiric therapy, opportunistic *Prevotella*, and metronidazole: a clinical case series and review of the literature. *Oral*, v. 5, p. 17, 2025. Doi: 10.3390/oral5010017
- NYFORS S, KÖNÖNEN E, TAKALA A, JOUSIMIES-SOMER H. Beta-lactamase production by oral anaerobic gram-negative species in infants in relation to previous antimicrobial therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 43, v. 7, p. 1591-1594, 1999. Doi: 10.1128/AAC.43.7.1591.
- OBEROI, S. S.; DHINGRA, C.; SHARMA, G.; SARDANA, D. Antibiotics in dental practice: how justified are we. *International Dental Journal*, v. 65, n. 1, p. 4-10, 2015.
- OLSEN, I. DAHLÉN, G. Salient virulence factors in anaerobic bacteria, with emphasis on their importance in endodontic infections. *Endodontic Topics*, v. 9: p. 15 - 26, 2004. Doi: 10.1111/j.1601-1546.2004.00085.x
- OMEJE, K. U.; AMOLE, I.; EFUNKOYA, A. A.; AGBARA, R.; ADESINA, O. A.; JAMEEL, I. A revisit of oral and maxillofacial mortality from orofacial infections in a resource-limited setting: is there a need for a change in management protocol? *East African Medical Journal*, v. 94, n. 7, p. 499-505, 2017.
- OPITZ, D.; CAMERER, C.; CAMERER, D. M.; RAGUSE, J. D.; MENNEKING, H.; HOFFMEISTER, B.; ADOLPHS, N. Incidence and management of severe odontogenic infections: a retrospective analysis from 2004 to 2011. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, v. 43, n. 2, p. 285-289, 2015. DOI: 10.1016/j.jcms.2014.12.002.
- OSTERGAARD, L.; VALEUR, N.; IHLEMANN, N.; BUNDGAARD, H.; GISLASON, G.; TORP-PEDERSEN, C.; BRUUN, N. E.; SØNDERGAARD, L.; KØBER, L.; FOSBØL,

E. L. Incidence of infective endocarditis among patients considered at high risk. *European Heart Journal*, v. 39, n. 7, p. 623-629, 2018. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx682.

OZTURK SZ, AYDIN B, CIFICIBASI E. Antibiotic resistance genes in the subgingival microbiome in periodontitis: a scoping review of prevalence, mobility, and future directions. *The Cureus Journal of Medical Sciences*, v. 18, n. 1, e100685, 2026. Doi: 10.7759/cureus.100685.

PANDIT N, DAHIYA R, GUPTA R, BALI D, KATHURIA A. Comparative evaluation of locally delivered minocycline and metronidazole in the treatment of periodontitis. *Contemporary Clinical Dentistry*, v. 4, n. 1, p. 48 – 53, 2013. Doi: 10.4103/0976-237X.111615.

PARK, J.; TENNANT, M.; WALSH, L. J.; KRUGER, E. Is there a consensus on antibiotic usage for dental implant placement in healthy patients? *Australian Dental Journal*, v. 63, n. 1, p. 25-33, 2018. DOI: 10.1111/adj.12535.

PATEL, R. Biofilms and antimicrobial resistance. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, n. 437, p. 41-47, 2005.

PAULA, L. M.; ZANCOPÉ, E. Microbiological profile and antibiotic sensitivity of maxillofacial infections in an emergency hospital. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, v. 23, e242836, 2024.

PAVICIC MJ, VAN WINKELHOFF AJ, DOUQUÉ NH, STEURES RW, DE GRAAFF J. Microbiological and clinical effects of metronidazole and amoxicillin in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. A 2-year evaluation. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 21, n. 2, p. 107 – 112, 1994. Doi: 10.1111/j.1600-051x.1994.tb00287.x

PAVICIC, M. J.; VAN WINKELHOFF, A. J.; DE GRAAFF, J. Synergistic effects between amoxicillin, metronidazole, and the hydroxymetabolite of metronidazole against *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 35: n. 5, p. 961-966, 1991.

PECIULIENE, V.; REYNAUD, A. H.; BALCIUNIENE, I.; HAAPASALO, M. Isolation of yeasts and enteric bacteria in root-filled teeth with chronic apical periodontitis. *International Endodontic Journal*, v. 34, n. 6, p. 429-434, 2001. DOI: 10.1046/j.1365-2591.2001.00411.x.

PETERSON, L. J. Antibiotic prophylaxis against wound infections in oral and maxillofacial surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 48, n. 6, p. 617-620, 1990.

PHAM-DANG, N. P.; DELBET-DUPAS, C.; MULLIEZ, A.; DEVOIZE, L.; DALLEL, R.; BARTHÉLÉMY, I. Five predictors affecting the prognosis of patients with severe odontogenic infections. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 17, n. 23, p. 1-13, 2020.

PICHICHERO, M. E. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics*, v. 115, p. 1048-1057, 2005.

PLUSCIAUSKAITE, S.; BOJARSKAS, S. Aetiopathogenesis and treatment evaluation of odontogenic cellulitis in the maxillofacial region: a retrospective study. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*, 16, n. 3, e4, 2025. doi: 10.5037/jomr.2025.16304

POVEDA-RODA, R.; BAGÁN-SEBASTIÁN, J. V.; SANCHÍS-BIELSA, J. M.; CARBONELL-PASTOR, E. Antibiotic use in dental practice: a review. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, v. 12, p. E186-E192, 2007.

PRESCOTT JR., W. A.; GENTILE, A. E.; NAGEL, J. L.; PETTIT, R. S. Continuous-infusion antipseudomonal  $\beta$ -lactam therapy in patients with cystic fibrosis. *P&T*, v. 36, n. 11, p. 723-763, 2011.

PRESCOTT, J. F. (2013). Beta-lactam Antibiotics. In *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine* (eds S. GIGUÈRE, J.F. PRESCOTT AND P.M. DOWLING). <https://doi.org/10.1002/9781118675014.ch9>

PULLMAN, J.; GARDOVSKIS, J.; FARLEY, B.; SUN, E.; QUINTAS, M.; LAWRENCE, L.; LING, R.; CAMMARATA, S.; PROCEED Study Group. Efficacy and safety of delafloxacin compared with vancomycin plus aztreonam for acute bacterial skin and skin structure infections: a phase 3, double-blind, randomized study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 72, n. 12, p. 3471- 3480, 2017.

QU, L.; LIANG, X.; JIANG, B.; QIAN, W.; ZHANG, W.; CAI, X. Risk factors affecting the prognosis of descending necrotizing mediastinitis from odontogenic infection. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 76, n. 6, p. 1207-1215, 2018.

QUE, Y. A.; MOREILLON, P. Infective endocarditis. *Nature Reviews Cardiology*, v. 8, n. 6, p. 322-336, 2011.

QUINN, R. H.; MURRAY, J. N.; PEZOLD, R.; SEVARINO, K. S.; MEMBERS OF THE WRITING AND VOTING PANELS OF THE AUC FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ORTHOPAEDIC IMPLANTS UNDERGOING DENTAL PROCEDURES. The American Academy of Orthopaedic Surgeons appropriate use criteria for the management of patients with orthopaedic implants undergoing dental procedures. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, v. 99, n. 2, p. 161-163, 2017. DOI: 10.2106/JBJS.16.01261.

QUIRYNEN, M.; DE SOETE, M.; VAN STEENBERGHE, D. Infectious risks for oral implants: a review of the literature. *Clinical Oral Implants Research*, v. 13, n. 1, p. 1-19, 2002. DOI: 10.1034/j.1600-0501.2002.130101.x.

RAHIMI-NEDJAT, R. K.; SAGHEB, K. K.; SAGHEB, K. K.; HORMES, M.; WALTER, C.; AL-NAWAS, B. The role of diabetes mellitus on the formation of severe odontogenic abscesses: retrospective study. *Clinical Oral Investigations*, v. 25, n. 11, p. 6279-6285, 2021.

RAMS, T. E.; FEIK, D.; SLOTS, J. Ciprofloxacin/metronidazole treatment of recurrent adult periodontitis. *Journal of Dental Research*, 71, p. 319, 1992.

RAMS, T. E.; SLOTS, J. Local delivery of antimicrobial agents in the periodontal pocket. *Periodontology 2000*, v. 10, p. 139-59, 1996. Doi: 10.1111/j.1600-0757.1996.tb00072.x

RAMU, C.; PADMANABHAN, T. V. Indications of antibiotic prophylaxis in dental practice- review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, v. 2, n. 9, p. 749-754, 2012. Doi: 10.1016/S2221-1691(12)60222-6

RECK SF, FIELDING AF, HESS DS. Osteomyelitis of the coronoid process secondary to chronic mandibular third molar pericoronitis. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, v. 49, p. 89-90, 1991.

RENVERT, S.; LESSEM, J.; DAHLÉN, G.; LINDAHL, C.; SVENSSON, M. Topical minocycline microspheres versus topical chlorhexidine gel as an adjunct to mechanical debridement of incipient peri-implant infections: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 33, n. 5, p. 362-369, 2006.

RENVERT, S.; LESSEM, J.; DAHLÉN, G.; RENVERT, H.; LINDAHL, C. Mechanical and repeated antimicrobial therapy using a local drug delivery system in the treatment of peri-implantitis: a randomized clinical trial. *Journal of Periodontology*, v. 79, n. 5, p. 836-844, 2008.

RITWIK, P.; FALLAHI, S.; YU, Q. Management of facial cellulitis of odontogenic origin in a paediatric hospital. *International Journal of Paediatric Dentistry*, v. 30, p. 483–488, 2020.

ROCA-MILLAN, E.; ESTRUGO-DEVESA, A.; MERLOS, A.; JANÉ-SALAS, E.; VINUESA, T.; LÓPEZ-LÓPEZ, J. Systemic antibiotic prophylaxis to reduce early implant failure: a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics*, v. 10, n. 6, p. 698, 2021. DOI: 10.3390/antibiotics10060698.

ROCHA HA, SILVA CF, SANTIAGO FL, MARTINS LG, DIAS PC, MAGALHÃES D. Local drug delivery systems in the treatment of periodontitis: a literature review. *Journal of the International Academy of Periodontology*, v. 17, n. 3, p. 82 – 90, 2015.

ROKAYA, D.; SRIMANEEDPONG, V.; WISITRASAMEEWONG, W.; HUMAGAIN, M.; THUNYAKITPISAL, P. Peri-implantitis update: risk indicators, diagnosis, and treatment. *European Journal of Dentistry*, v. 14, n. 4, p. 672-682, 2020. DOI: 10.1055/s-0040-1715779.

ROMANDINI M, HAJISHENGALLIS G, CURTIS M, BAIMA G. Periodontal medicine rewired: mechanisms linking periodontitis to systemic diseases. *Journal of Periodontal Research*, 2026. Doi: 10.1111/jre.70099.

ROSLAND A, AMIN H, LIE SA, MALINOVSKI A, BUNÆS DF AND BERTELSEN RJ. Effect of periodontal therapy on the oral microbiome and lung function: an intervention study. *Frontiers in Cellular Infectious Microbiology*, v. 16, p. 1725666, 2026. Doi: 10.3389/fcimb.2026.1725666

RUIZ-BELTRÁN, A. M.; BARRÓN-MAGDALENO, C.; RUIZ-BELTRÁN, S. M.; SÁNCHEZ-VILLA, J. D.; ORIHUELA-SANDOVAL, C.; OSEGUERA-MOGUEL, J.; PAYRO-RAMÍREZ, G. Infective endocarditis: 10-year experience in a non-cardiovascular center. *Archivos de Cardiología de México*, v. 92, n. 1, p. 5-10, 2022. DOI: 10.24875/ACM.20000368.

RUPPÉ, E.; CHERKAOU, A.; CHARRETIER, Y.; GIRARD, M.; SCHICKLIN, S.; LAZAREVIC, V.; SCHRENZEL, J. From genotype to antibiotic susceptibility phenotype in the order Enterobacterales: a clinical perspective. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 26, n. 5, p. 643.e1-643.e7, 2020. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.09.018.

SALGADO-PERALVO, A. O.; PEÑA-CARDELLES, J. F.; KEWALRAMANI, N.; GARCÍA-SÁNCHEZ, A.; MATEOS MORENO, M. V.; VELASCO-ORTEGA, E.; ORTIZ-GARCÍA, I.; JIMÉNEZ-GUERRA, Á.; VÉGH, D.; PEDRINACI, I.; MONSALVE-GUIL, L. Is antibiotic prophylaxis necessary before dental implant procedures in patients with orthopaedic prostheses? A systematic review. *Antibiotics*, v. 11, n. 1, p. 93, 2022. DOI: 10.3390/antibiotics11010093.

- SALVI, G. E.; COSGAREA, R.; SCULEAN, A. Prevalence and mechanisms of peri-implant diseases. *Journal of Dental Research*, v. 96, n. 1, p. 31-37, 2017. DOI: 10.1177/0022034516667484.
- SALVI, G. E.; PERSSON, G. R.; HEITZ-MAYFIELD, L. J. A.; FREI, M.; LANG, N. P. Adjunctive local antibiotic therapy in the treatment of periimplantitis II: clinical and radiographic outcomes. *Clinical Oral Implants Research*, v. 18, n. 3, p. 281-285, 2007.
- SALVI, G. E.; STEINER, A.; LANG, N. P.; RAMSEIER, C. A.; MATULIENE, G.; BRÄGGER, U. Adjunctive local antibiotic therapy in the treatment of peri-implantitis: a randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*, v. 23, n. 8, p. 939-947, 2012.
- SÁNCHEZ, R.; MIRADA, E.; ARIAS, J.; PAÑO, J. R.; BURGUEÑO, M. Severe odontogenic infections: epidemiological, microbiological and therapeutic factors. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, v. 16, n. 5, p. e670-e676, 2011.
- SANDERS, C. C.; SANDERS, W. E.; GOERING, R. V. Effects of clindamycin on derepression of beta-lactamases in gram-negative bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 12, supl. C, p. 97-104, 1983.
- SANTOS, D.A. M.; TARASOUTCHI, F.; FERNANDES, J. R. C.; PAIXÃO, M. R.; STRABELLI, T. A. V.; KÖOHLER, K. F.; MANSUR, A. J.; SICILIANO, M. F. Endocardite infecciosa no Brasil: revisão narrativa e análise crítica de dados populacionais e casuísticas hospitalares. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia Imagem Cardiovascular*, v. 38, n. 4, e20250098, 2025. Doi.org/10.36660/abcimg.20250098
- SANZ, M.; HERRERA, D. Individual drugs. In: NEWMAN, M. G.; VAN WINKELHOFF, A. J. (ed.). *Antibiotic and antimicrobial use in dental practice*. Chicago: Quintessence Publishing, 2001. p. 33-52.
- SAPADIN, A. N.; FLEISCHMAJER, R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *Journal of American Academy of Dermatology*, v. 54, n. 2, p. 258-265, 2006. Doi: 10.1016/j.jaad.2005.10.004.
- SAROGLOU, G.; CROMER, M.; BISNO, A. L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: interstate spread of nosocomial infections with emergence of gentamicin-methicillin resistant strains. *Infection Control*, v. 1, n. 2, p. 81-89, 1980.
- SARVARI, K. P.; SÓKI, J.; KRISTÓF, K.; JUHÁSZ, E.; MISZTI, C.; MELEGH, S. Z.; LATKÓCZY, K.; URBÁN, E. Molecular characterisation of multidrug-resistant *Bacteroides* isolates from Hungarian clinical samples. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, v. 13, p. 65 – 69, 2018. Doi: 10.1016/j.jgar.2017.10.020.
- SAX, O. C.; BAINS, S. S.; CHEN, Z.; DELANOIS, R. E.; NACE, J. Antibiotic prophylaxis is not necessary for invasive dental procedures in existing total knee arthroplasty implants. *Orthopedics*, v. 46, n. 2, p. 76-81, 2023.
- SBRICOLI, L., GRISOLIA, G., STELLINI, E., BACCI, C., ANNUNZIATA, M., & BRESSAN, E. Antibiotic-prescribing habits in dentistry: a questionnaire-based study. *Antibiotics*, v. 13, n. 2, p. 189, 2024. Doi.org/10.3390/antibiotics13020189
- SCAVONE C, MASCOLO A, RUGGIERO R, SPORTIELLO L, RAFANIELLO C, BERRINO L, et al. Quinolones-induced musculoskeletal, neurological, and psychiatric ADRs: A pharmacovigilance study based on data from the Italian spontaneous reporting system. *Frontiers in Pharmacology*, v. 11, p. 428, 2020.

SCHÄR, D.; RAMSEIER, C. A.; EICK, S.; ARWEILER, N. B.; SCULEAN, A.; SALVI, G. E. Anti-infective therapy of peri-implantitis with adjunctive local drug delivery or photodynamic therapy: six-month outcomes of a prospective randomized clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*, v. 24, n. 1, p. 104-110, 2013.

SCHELD, W. M.; WHITMAN, M. S.; TUNKEL, ER. Azithromycin and clarithromycin overview and comparison with azythromycin. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, v. 13, n. 6, p. 357-368, 1992.

SCHLIEVERT, P. M.; KELLY, J. A. Clindamycin-induced suppression of toxic-shock syndrome associated exotoxin production. *Journal of Infectious Diseases*. v. 149, p. 471, 1984.

SCHMID AI, WERKMEISTER R, AL-NAWAS B, HEIDER J. Antibiotic resistance in odontogenic infections: a systematic review of current evidence and implications for guideline-based therapy. *Clinical Oral Investigation*, v. 30, n. 5, 183, 2026. Doi: 10.1007/s00784-026-06848-1.

SEDLACEK, M. J.; WALKER, C. Antibiotic resistance in an in vitro subgingival biofilm model. *Oral Microbiology and Immunology*, v. 22, 333 - 339, 2007.

SEGURA-EGEA, J. J.; VELASCO-ORTEGA, E.; TORRES-LAGARES, D.; VELASCO-PONFERRADA, M. C.; MONSALVE-GUIL, L.; LLAMAS-CARRERAS, J. M. Pattern of antibiotic prescription in the management of endodontic infections amongst Spanish oral surgeons. *International Endodontic Journal*, v. 43, n. 4, p. 342-350, 2010.

SELIK, R. M.; MOKOTOFF, E. D.; BRANSON, B.; OWEN, S. M.; WHITMORE, S.; HALL, H. I. Revised surveillance case definition for HIV infection—United States, 2014. *MMWR Recommendations and Reports*, v. 63, n. RR-03, p. 1-10, 2014.

SEYMOUR, R. A.; HEASMAN, P. A. Tetracyclines in the management of periodontal diseases. A review. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 22, n. 1, p. 22 – 35, 1995. Doi: 10.1111/j.1600-051x.1995.tb01767.x

SHI, B.; CHANG, M.; MARTIN, J.; MITREVA, M.; LUX, R.; KLOKKEVOLD, P.; SODERGREN, E.; WEINSTOCK, G. M.; HAAKE, S. K.; LI, H. Dynamic changes in the subgingival microbiome and their potential for diagnosis and prognosis of periodontitis. *mBio*, v. 6, n. 1, e01926-14, 2015. DOI: 10.1128/mBio.01926-14.

SHIBLI, J. A.; MORASCHINI, V.; COTRIM, K. C.; BARÃO, V. A. R.; TEUGHEL, W.; ASBI T, BUENO DF, SCULEAN A, SOUZA JGS. Systemic and local antibiotics in the management of peri-implantitis: A systematic review and network meta-analysis. *Periodontology 2000*, 2026. Doi: 10.1111/prd.70029.

SHILNIKOVA, I. I.; DMITRIEVA, N. V. Evaluation of antibiotic susceptibility of *Bacteroides*, *Prevotella* and *Fusobacterium* species isolated from patients of the N. N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow, Russia. *Anaerobe*, v. 31, p. 15 -18, 2015. Doi: 10.1016/j.anaerobe.2014.08.003.

SIDANA, S.; MISTRY, Y.; GANDEVIVALA, A.; MOTWANI, N. Evaluation of the need for antibiotic prophylaxis during routine intra-alveolar dental extractions in healthy patients: a randomized double-blind controlled trial. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, v. 17, n. 3, p. 184 - 189, 2017. Doi: 10.1016/j.jebdp.2017.04.007.

SILVA, C. M.; PAIXÃO, J.; TAVARES, P. N.; BAPTISTA, J. P. Life-threatening complications of Ludwig's angina: a series of cases in a developed country. *BMJ Case Reports*, v. 14, n. 4, e240429, 2021. DOI: 10.1136/bcr-2020-240429.

- SINHA, S.; KUMAR, S.; DAGLI, N.; DAGLI, R. J. Effect of tetracycline HCl in the treatment of chronic periodontitis - A clinical study. *Journal of International Society of Preventive Community Dentistry*, v. 4, n. 3, p. 149 – 153, 2014.
- SIQUEIRA JR., J. F.; MAGALHÃES, K. M.; ROÇAS, I. N. Bacterial reduction in infected root canals treated with 2.5% NaOCl as an irrigant and calcium hydroxide/camphorated paramonochlorophenol paste as an intracanal dressing. *Journal of Endodontics*, v. 33, n. 6, p. 667-672, 2007.
- SLOTS, J. RESEARCH, SCIENCE AND THERAPY COMMITTEE. Systemic antibiotics in periodontics. *Journal of Periodontology*, v. 75, 1553-1565, 2004.
- SLULLITEL PA, OÑATIVIA JI, PIUZZI NS, HIGUERA-RUEDA C, PARVIZI J, BUTTARO MA. Is there a role for antibiotic prophylaxis prior to dental procedures in patients with total joint arthroplasty? A systematic review of the literature. *Journal of Bone and Joint Infections*, v. 5, n. 1, p. 7 -15, 2020. Doi: 10.7150/jbji.40096.
- SOBALVARRO, J.V.M.; MONTEIRO, V. R.; MOSCARDINI, M. L.; PEREIRA, L. B.; RASCADO, R. R.; REIS, T. M. Effectiveness and safety of surgical antibiotic prophylaxis in dental procedures in patients without underlying cardiac conditions: an overview of systematic reviews. *Research, Society and Development*, v. 11, n.3, e32111426554, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i3.26554>.
- SOBOTTKA, I.; CACHOVAN, G.; STÜRENBURG, E.; AHLERS, M. O.; LAUFS, R.; PLATZER, U.; MACK, D. In vitro activity of moxifloxacin against bacteria isolated from odontogenic abscesses. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 46, n. 12, p. 4019-4021, 2002. DOI: 10.1128/AAC.46.12.4019-4021.2002.
- SOBOTTKA, I.; WEGSCHEIDER, K.; BALZER, L.; BÖGER, R. H.; HALLIER, O.; GIERSDORF, I.; STREICHERT, T.; HADDAD, M.; PLATZER, U.; CACHOVAN, G. Microbiological analysis of a prospective, randomized, double-blind trial comparing moxifloxacin and clindamycin in the treatment of odontogenic infiltrates and abscesses. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 56, n. 5, p. 2565-2569, 2012. DOI: 10.1128/AAC.06428-11.
- SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontology 2000*, v. 28, n. 1, p. 12-55, 2002. DOI: 10.1034/j.1600-0757.2002.280102.x.
- SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D.; CUGINI, M. A.; SMITH, C.; KENT JR., R. L. Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 25, n. 2, p. 134-144, 1998. DOI: 10.1111/j.1600-051X.1998.tb02419.x.
- SOLLECITO, T. P.; ABT, E.; LOCKHART, P. B.; TRUELOVE, E.; PAUMIER, T. M.; TRACY, S. L.; TAMPI, M. P.; BELTRÁN-AGUILAR, E. D.; FRANTSVE-HAWLEY, J. The use of prophylactic antibiotics prior to dental procedures in patients with prosthetic joints: evidence-based clinical practice guideline for dental practitioners—a report of the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *The Journal of the American Dental Association*, v. 146, n. 1, p. 11-16.e8, 2015. DOI: 10.1016/j.adaj.2014.11.012.
- SOUSA, C.; NOGUEIRA, P.; PINTO, F. J. Insight into the epidemiology of infective endocarditis in Portugal: a contemporary nationwide study from 2010 to 2018. *BMC Cardiovascular Disorders*, v. 21, n. 1, p. 138, 2021. DOI: 10.1186/S12872-021-01937-3.

SOUZA, E. Q. M.; ROCHA, T. E.; TORO, L. F.; GUIATI, I. Z.; ERVOLINO, E.; GARCIA, V. G.; WAINWRIGHT, M.; THEODORO, L. H. Antimicrobial photodynamic therapy compared to systemic antibiotic therapy in non-surgical treatment of periodontitis: systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 31, p. 101808, 2020. DOI: 10.1016/J.PDPDT.2020.101808.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer . *Einstein*, v. 8, p. 102 - 106 2010.

SOYSA, N. S.; JAYAKODY, S, L.; ALLES, C. N. R. A. The long-term efficacy of tetracycline class antimicrobials as local adjuncts in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Dentistry and Medicine*, v. 6, p.1658720, 2025. Doi: 10.3389/fdmed.2025.1658720

SPÍZEK, J.; REZANKA, T. Lincomycin, clindamycin and their applications. *Applied Microbiology and Biotechnology*, v. 64, n. 4, p. 455 – 464, 2004. Doi: 10.1007/s00253-003-1545-7.

STECKELBERG, J. M.; WILSON, W. R. Risk factors for infective endocarditis. *Infectious Diseases Clinics of North America*, v. 7, p. 9 -19, 1993.

STECKELBERG, J. M.; WILSON, W. R. Risk factors for infective endocarditis. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 7, n. 1, p. 9-19, 1993.

STEIN, K.; FARMER, J.; SINGH, S.; MARINOS, G.; SUTTON, S. The use and misuse of antibiotics in dentistry: a scoping review. *Journal of the American Dental Association*, v. 149, n. 10, p. 869-884.e5, 2018. DOI: 10.1016/j.adaj.2018.05.034.

SUDA, K. J.; CALIP, G. S.; ZHOU, J.; ROWAN S, GROSS AE, HERSHOW RC, PEREZ RI, MCGREGOR JC, EVANS C.T. Assessment of the appropriateness of antibiotic prescriptions for infection prophylaxis before dental procedures, 2011 to 2015. *Journal of American Medical Asssocation Netw Open*, v. 2, p. e193909, 2019. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.3909. PMID: 31150071

SULAIMAN, N. A.; ISSA, S. A.; RAZZAK, N. A. Orofacial space infections, etiology, microbiological susceptibility and surgical management. *Journal of Oral Research*, v. 9, n. 1, p. 44-50, 2020.

SULTAN, O. S.; JONATHAN, G. C. M.; LIN, S. L.; DAVAMANI, F.; SIDHU, P.; CHOUDHURY, M. Management of *Enterococcus faecalis* associated endodontic infection using gold nanogel: an in-vitro study. *Saudi Dental Journal*, v. 37, n. 4-6, p. 24, 2025. DOI: 10.1007/S44445-025-00019-W.

SUNDQVIST, G.; FIGDOR, D.; PERSSON, S.; SJÖGREN, U. Microbiologic analysis of teeth with failed endodontic treatment and the outcome of conservative re-treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, v. 85, n. 1, p. 86-93, 1998. DOI: 10.1016/S1079-2104(98)90404-8.

SUTTER, V. L. Anaerobes as normal oral flora. *Reviews of Infectious Diseases*, v. 6, supl. 1, p. S62-S66, 1984.

SWIFT, J. Q.; GULDEN, W. S. Antibiotic therapy managing odontogenic infections. *Dental Clinics of North America*, v. 46, n. 4, p. 623-633, 2002.

TANNER, A.; STILLMAN, N. Oral and dental infections with anaerobic bacteria: clinical features, predominant pathogens, and treatment. *Clinical Infectious Diseases*, v. 16, supl 4, S304-9, 1993. Doi: 10.1093/clinids/16.supplement\_4.s304.

TEIXEIRA, W.; NASCIMENTO, C.; PEREIRA, R.; MENDONÇA, G.; FERNANDES, G. V. O.; WANG, H. L.; PEDRAZZI, V. Bacterial leakage evaluation through DNA-DNA checkerboard hybridization technique in Morse taper implant-abutment connections: an in vitro study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, v. 38, n. 2, p. 313-320, 2023.

TEOH, L.; CHEUNG, M. C.; DASHPER, S.; JAMES, R.; MCCULLOUGH, M. J. Oral antibiotics for empirical management of acute dentoalveolar infections: a systematic review. *Antibiotics*, v. 10, n. 3, p. 240, 2021. DOI: 10.3390/ANTIBIOTICS10030240.

TEOH, L.; STEWART, K.; MARINO, R.; MCCULLOUGH, M. Antibiotic resistance and relevance to general dental practice in Australia. *Australian Dental Journal*, v. 63, n. 4, p. 414-421, 2018.

TERMINE, N.; PANZARELLA, V.; CIAVARELLA, D.; LO MUZIO, L.; D'ANGELO, M.; SARDELLA, A.; COMPILATO, D.; CAMPISI, G. Antibiotic prophylaxis in dentistry and oral surgery: use and misuse. *International Dental Journal*, v. 59, n. 5, p. 263-270, 2009.

TERRENI M, TACCANI M, PREGNOLATO M. New antibiotics for multidrug-resistant bacterial strains: latest research developments and future perspectives. *Molecules*, v. 26, n. 9, p. 2671, 2021.

TEUGHELS W, FERES M, OUD V, MARTÍN C; MATESANZ P, HERRERA D. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 47, p. 257 - 281, 2020. Doi: 10.1111/jcpe.13264

THEODORO, L. H.; ASSEM, N. Z.; LONGO, M.; ALVES, M. L. F.; DUQUE, C.; STIPP, R. N.; VIZOTO, N. L.; GARCIA, V. G. Treatment of periodontitis in smokers with multiple sessions of antimicrobial photodynamic therapy or systemic antibiotics: a randomized clinical trial. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 22, p. 217-222, 2018.

THEODORO, L. H.; LOPES, A. B.; NUERNBERG, M. A. A.; CLÁUDIO, M. M.; MIESSI, D. M. J.; ALVES, M. L. F. et al. Comparison of repeated applications of antimicrobial photodynamic therapy with systemic antibiotics in the treatment of chronic periodontitis: a short-term study. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v. 174, p. 364-369, 2017. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2017.08.012.

THORNHILL, M. H.; DAYER, M. J.; PRENDERGAST, B.; BADDOUR, L. M.; JONES, S.; LOCKHART, P. B. Incidence and nature of adverse reactions to antibiotics used as endocarditis prophylaxis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 70, n. 8, p. 2382-2388, 2015. DOI: 10.1093/JAC/DKV115.

THORNHILL, M. H.; DAYER, M.; LOCKHART, P. B.; PRENDERGAST, B. Antibiotic prophylaxis of infective endocarditis. *Current Infectious Disease Reports*, v. 19, n. 2, p. 9, 2017. DOI: 10.1007/s11908-017-0564-y.

THURNHEER T, BENSLAND S, EICK S, KULIK EM, ATTIN T, KARYGIANNI L. Antibiotic resistance among *Fusobacterium*, *Capnocytophaga*, and *Leptotrichia* species of the oral cavity. *Oral Health and Preventive Dentistry*, v. 21, p. 93 -102, 2023. Doi: 10.3290/j.ohpd.b4009553

TILAKARATNE, A.; SOORY, M. Anti-inflammatory actions of adjunctive tetracyclines and other agents in periodontitis and associated comorbidities. *The Open Dentistry Journal*, v. 30, n. 8, p. 109-124, 2014. Doi: 10.2174/1874210601408010109.

TLEYJEH, I. M.; ABDEL-LATIF, A.; RAHBI, H.; SCOTT, C. G.; BAILEY, K. R.; STECKELBERG, J. M.; WILSON, W. R.; BADDOUR, L. M. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest*, v. 132, n. 3, p. 1025-1035, 2007. DOI: 10.1378/CHEST.06-2048.

TONON, C. C.; RASTELLI, A. N. S. Phototherapies used for treating peri-implant diseases (PIDs). *Photochemistry and Photobiology*, v. 102, p. 262-270, 2026. DOI: 10.1111/PHP.70037.

TOROF, E.; MORRISSEY, H.; BALL, P. A. Antibiotic use in dental implant procedures: a systematic review and meta-analysis. *Medicina*, v. 59, n. 4, p. 713, 2023. DOI: 10.3390/MEDICINA59040713.

TOWLE, I.; IRISH, J. Periapical lesions in hominids: abscesses on the maxilla of a 2-million-year-old early *Homo* specimen. *International Journal of Osteoarchaeology*, v. 29, n. 6, p. 1004-1011, 2019. DOI: 10.1002/OA.2806.

TOWNSEND ML, POUND MW, DREW RH. Tigecycline: a new glycylcycline antimicrobial. *International Journal of Clinical Practice*, v. 60, n.12, p. 1662 – 1672, 2006. Doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01188.x

TUBIANA, S.; BLOTIÈRE, P. O.; HOEN, B.; LESCLOUS, P.; MILLOT, S.; RUDANT, J.; WEILL, A.; COSTE, J.; ALLA, F.; DUVAL, X. Dental procedures, antibiotic prophylaxis, and endocarditis among people with prosthetic heart valves: nationwide population-based cohort and a case-crossover study. *BMJ*, v. 358, p. j3776, 2017. DOI: 10.1136/BMJ.J3776.

TUFENKCI, P.; YILMAZ, K. The effects of different endodontic access cavity design and using XP-endo Finisher on the reduction of *Enterococcus faecalis* in the root canal system. *Journal of Endodontics*, v. 46, n. 3, p. 419-424, 2020.

UCKAY, I.; PITTET, D.; BERNARD, L.; LEW, D.; PERRIER, A.; PETER, R. Antibiotic prophylaxis before invasive dental procedures in patients with arthroplasties of the hip and knee. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, v. 90-B, n. 7, p. 833-838, 2008.

UETA, E.; OSAKI, T.; YONEDA, K.; YAMAMOTO, T. Prevalence of diabetes mellitus in odontogenic infections and oral candidiasis: an analysis of neutrophil suppression. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, v. 22, n. 4, p. 168-174, 1993.

UPADHYAY, N.; JHA, P. C.; AGARWAL, N. Antibiotic selection in head and neck infections. *Journal of Dental Sciences & Oral Rehabilitation*, v. 3, n. 1, p. 23-26, 2012.

VÄHÄSARJA N, LUND B, TERNHAG A, GÖTRICK B, OLAISON L, HULTIN M, WARNQVIST A, KRÜGER WEINER C, NAIMI-AKBAR A. Infective endocarditis among high-risk individuals before and after the cessation of antibiotic prophylaxis in dentistry: a national cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, v. 75, n. 7, p. 1171-1178, 2022. Doi: 10.1093/cid/ciac095.

VAN DEN BRINK, F. S.; SWAANS, M. J.; HOOGENDIJK, M. G.; ALIPOUR, A.; KELDER, J. C.; JAARSMA, W.; EEFTING, F. D.; GROENMEIJER, B.; KUPPER, A. J. F.; TEN BERG, J. M. Increased incidence of infective endocarditis after the 2009 European Society of Cardiology guideline update: a nationwide study in the

Netherlands. *European Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes*, v. 3, n. 2, p. 141-147, 2017. DOI: 10.1093/EHJQCCO/QCW035.

VAN DER MERWE, P.; RULE, R.; OLORUNJU, S.; JACOBS, F. The empirical use of aminoglycosides in Ludwig's angina based on bacterial analysis of 63 cases. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 124, n. 4, p. 101409, 2023. DOI: 10.1016/j.jormas.2023.101409.

van Winkelhoff A. J. Antibiotics in the treatment of peri-implantitis. *European Journal of Oral Implantology*, suppl. 5, S43-50, 2012.

VEITZ-KEENAN, A.; KEENAN, J. Antibiotic use at dental implant placement. *Evidence-Based Dentistry*, v. 16, n. 2, p. 50-51, 2015. DOI: 10.1038/SJ.EBD.6401098.

VELASCO, E.; THULER, L. C. S.; MARTINS, C. A.; DIAS, L. M. S.; GONÇALVES, V. M. Nosocomial infections in an oncology intensive care unit. *American Journal of Infection Control*, v. 25, n. 6, p. 458-462, 1997.

VELHONOJA, J.; LÄÄVERI, M.; SOUKKA, T.; IRJALA, H.; KINNUNEN, I. Deep neck space infections: an upward trend and changing characteristics. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, v. 277, n. 3, p. 863-872, 2020. DOI: 10.1007/S00405-019-05742-9.

VERDUGO, F. Risk of superinfection in peri-implantitis after systemic broad spectrum antibiotics. *International Journal of Periodontics Restorative Dentistry*, 2017. Doi: 10.11607/prd.2546

VERGNES, J. N.; SIXOU, M. Preoperative antibiotics to prevent complications following tooth extractions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 11, CD003811, 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD003811.pub2.

VIDOVIC-JURAS, D.; SKRINJAR, I.; KRIZNIK, T.; ANDABAK ROGULJ, A.; LONCAR BRZAK, B.; GABRIC, D.; GRANIC, M.; PEROS, K.; SUTEJ, I.; IVANISEVIC, A. Antibiotic prophylaxis prior to dental procedures. *Dental Journal.*, v. 12, p. 364, 2024. Doi.org/10.3390/dj12110364

VILLORIA, G. E. M.; FISCHER, R. G.; TINOCO, E. M. B.; MEYLE, J.; LOOS B. G. Periodontal disease: a systemic condition. *Periodontol 2000*, v. 96, p. 7–19, 2024. Doi: 10.1111/prd.12616

VON EIFF, C.; HERRMANN, M.; PETERS, G. Antimicrobial susceptibilities of *Stomatococcus mucilaginosus* and of *Micrococcus* spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 39, n. 1, p. 268-270, 1995. DOI: 10.1128/AAC.39.1.268.

WALKER, C. B. Selected antimicrobial agents: mechanisms of action, side effects and drug interactions. *Periodontology 2000*, v. 10, p. 12 -28, 1996. Doi: 10.1111/j.1600-0757.1996.tb00066.x

WALKER, C. B.; RATLIFF, D.; MULLER, D.; MANDELL, R.; SOCRANSKY, S. S. Medium for selective isolation of *Fusobacterium nucleatum* from human periodontal pockets. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 10, n. 6, p. 844 – 849, 1979.

WALSH, S. R.; FERRARO, M. J.; DURAND, M. L. Clindamycin-resistant *Streptococcus pyogenes*: report of a case. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 49, n. 3, p. 223-225, 2004. DOI: 10.1016/J.DIAGMICROBIO.2004.04.005.

WANG, H. L.; RENVERT, S.; KORNMAN, K. S. Peri-implantitis: current understanding and future directions. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 49, suppl. 24, p. 3-12, 2022.

- WARNKE, P. H.; BECKER, S. T.; SPRINGER, I. N.; HAERLE, F.; ULLMANN, U.; RUSSO, P. A.; WILTFANG, J.; FICKENSCHER, H.; SCHUBERT, S. Penicillin compared with other advanced broad-spectrum antibiotics regarding antibacterial activity against oral pathogens isolated from odontogenic abscesses. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, v. 36, n. 8, p. 462-467, 2008.
- WATTERS III, W.; RETHMAN, M. P.; HANSON, N. B.; ABT, E.; ANDERSON, P. A.; CARROLL, K. C.; FUTRELL, H. C.; GARVIN, K.; GLENN, S. O.; HELLSTEIN, J.; HEWLETT, A.; KOLESSAR, D.; MOUCHA, C.; O'DONNELL, R. J.; O'TOOLE, J. E.; OSMON, D. R.; EVANS, R. P.; RINELLA, A.; STEINBERG, M. J.; GOLDBERG, M.; RISTIC, H.; BOYER, K.; SLUKA, P.; MARTIN III, W. R.; CUMMINS, D. S.; SONG, S.; WOZNICA, A.; GROSS, L.; AMERICAN ACADEMY OF ORTHOPAEDIC SURGEONS; AMERICAN DENTAL ASSOCIATION. Prevention of orthopaedic implant infection in patients undergoing dental procedures. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, v. 21, n. 3, p. 180-189, 2013. DOI: 10.5435/JAAOS-21-03-180.
- WEISE, H.; NAROS, A.; WEISE, C.; REINERT, S.; HOEFERT, S. Severe odontogenic infections with septic progress- a constant and increasing challenge: a retrospective analysis. *BMC Oral Health*, v. 19, n. 1, p. 173, 2019. doi: 10.1186/s12903-019-0866-6
- WEISS, K.; TARDIF, G.; MCGEAER, A.; PELLETIER, R.; PETIT, G.; LIBMAN, M. et al. The clinical characteristics and manifestations of infective endocarditis in adults. *Canadian Journal of Cardiology*, v. 16, n. 3, p. 349-354, 2000.
- WENNSTRÖM JL, NEWMAN HN, MACNEILL SR, KILLOY WJ, GRIFFITHS GS, GILLAM DG, KROK L, NEEDLEMAN IG, WEISS G, GARRETT S: Utilization of locally delivered doxycycline in non-surgical treatment of chronic periodontitis. A comparative multi-centre trial of 2 treatment approaches. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 28, p. 753–761, 2001.
- WILLIAMS, R. G. M. Antibiotic prophylaxis during dental implant placement in the UK. *British Dental Journal*, v. 229, n. 12, p. 787-792, 2020. doi: 10.1038/s41415-020-2352-6.
- WINNING, L.; LINDEN, G. J. Periodontitis and systemic disease. *Bdj Team*, v. 2, p. 15163, 2015.
- WOLF, L.J.; STINGU, C.-S. Antimicrobial susceptibility profile of rare anaerobic bacteria. *Antibiotics*, v. 12, p. 63, 2023, Doi.org/ 10.3390/antibiotics12010063
- WOLFE, M. M.; DAVIS, J. W.; PARKS, S. N. Is surgical airway necessary for airway management in deep neck infections and Ludwig angina? *Journal of Critical Care*, v. 26, n. 1, p. 11-14, 2011. DOI: 10.1016/J.JCRC.2010.01.005.
- WORTHINGTON, H.; CLARKSON, J.; DAVIES, R. Extraction of teeth over 5 years in regularly attending adults. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, v. 27, n. 3, p. 187-194, 1999. DOI: 10.1111/J.1600-0528.1999.TB02008.X.
- WU, Z.; ZHANG, Y.; WANG, L.; YI, Y.; DAI, B.; CHEN, H.; YANG, F. Periodontitis and systemic diseases: insights into the correlation, mechanisms, and clinical implications. *Frontiers in Immunology*, v. 17, p. 1777955, 2026. Doi: 10.3389/fimmu.2026.1777955
- XAVIER, A. C.; MARTINHO, F. C.; CHUNG, A.; OLIVEIRA, L. D.; JORGE, A. O.; VALERA, M. C.; CARVALHO C. A. One-visit versus two-visit root canal treatment: effectiveness in the removal of endotoxins and cultivable bacteria. *Journal of Endodontics*, v. 39, n. 8, p. 959 - 964, 2013.

- XIA, T.; BAUMGARTNER, J. C. Occurrence of *Actinomyces* in infections of endodontic origin. *Journal of Endodontics*, v. 29, n. 9, p. 549-552, 2003.
- YOSHIDA, A., YOSHIMURA, M., OHARA, N., YOSHIMURA, S., NAGASHIMA, S., TAKEHARA, T., NAKAYAMA, K. Hydrogen sulfide production from cysteine and homocysteine by periodontal and oral bacteria. *Journal of periodontology*, v. 80, n. 11, p. 1845-1851, 2009.
- ZANDBERGEN D, SLOT DE, NIEDERMAN R, VAN DER WEIJDEN FA. The concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole compared to scaling and root planning alone in treating periodontitis: =a systematic review=. *BMC Oral Health*, v. 16, p. 27, 2016. Doi: 10.1186/s12903-015-0123-6.
- ZENOBI, C.; DARVEAU, R. P. Does oral endotoxin contribute to systemic inflammation? *Frontiers in Oral Health*, v. 3, p. 911420. doi: 10.3389/froh.2022.911420
- ZHANEL GG, LAWRENCE CK, ADAM H, SCHWEIZER F, ZELENTSKY S, ZHANEL M, LAGACÉ-WIENS PRS, WALKTY A, DENISUIK A, GOLDEN A, GIN AS, HOBAN DJ, LYNCH JP 3RD, KARLOWSKY JA. Imipenem-relebactam and meropenem-vaborbactam: two novel carbapenem- $\beta$ -lactamase inhibitor combinations. *Drugs*, v. 78, n. 1, p. 65 -98, 2018. Doi: 10.1007/s40265-017-0851-9. Erratum in: *Drugs*. v. 78, n. 7, p. 787, 2018. Doi: 10.1007/s40265-018-0910-x.
- ZHANG, Y.; GAO, T.; FAN, X. Minocycline hydrochloride plus metronidazole versus metronidazole alone for peri-implantitis: a comparative study. *American Journal of Translational Research*, v. 16, n. 5, p. 2122-2131, 2024.
- ZHAO, Y.; PU, R.; QIAN, Y.; SHI, J.; SI, M. Antimicrobial photodynamic therapy versus antibiotics as an adjunct in the treatment of periodontitis and peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 34, p. 102231, 2021. DOI: 10.1016/J.PDPDT.2021.102231.
- ZHENG, H.; XU, L.; WANG, Z.; LI, L.; ZHANG, J.; CHEN, T.; LIN, J.; CHEN, F. Subgingival microbiome in patients with healthy and ailing dental implants. *Scientific Reports*, v. 5, art. 10948, 2015. DOI: 10.1038/SREP10948.
- ZHOU, N.; HUANG, H.; LIU, H.; LI, Q.; YANG, G.; ZHANG, Y.; DING, M.; DONG, H.; MOU, Y. Microbiota analysis of peri-implant mucositis in patients with periodontitis history. *Clinical Oral Investigations*, v. 26, n. 10, p. 6223-6233, 2022.
- ZHOU, S.; HE, T. C.; ZHANG, Y.; ZHANG, H. Comparison of the main pathogenic microorganisms of various common oral diseases in children and adults. *Pediatric Discovery*, v. 1, n. 3, e35, 2023.
- ZITZMANN, N. U.; BERGLUNDH, T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 35, suppl. 8, p. 286-291, 2008. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2008.01274.x.
- ZYKOV, I. N.; SUNDSFJORD, A.; SMABREKKE, L.; SAMUELSEN, O. The antimicrobial activity of mecillinam, nitrofurantoin, temocillin and fosfomycin and comparative analysis of resistance patterns in a nationwide collection of ESBL-producing *Escherichia coli* in Norway 2010-2011. *Infectious Diseases*, v. 48, p. 99-107, 2016.