

SUSCEPTIBILIDADE DE BACTÉRIAS ANAERÓBIAS ISOLADAS DE INFECÇÕES PERIIMPLANTARES E PERIODONTAIS AO METRONIDAZOL, LINCOSAMINAS, MACROLÍDEOS E TETRACICLINA*

SUSCEPTIBILITY OF ANAEROBIC BACTERIA ISOLATED FROM PERIIMPLANTAR AND PERIODONTAL INFECTIONS TO METRONIDAZOLE, LINCOSAMINES, MACROLIDES AND TETRACYCLINES

Gaetti-Jardim Jr., Elerson**
Gaetti-Jardim, Ellen Cristina***
Lins, Samira Âmbar****
Oliveira, Sergio Ricardo*****
Semenoff Segundo, Alex*****

RESUMO

O objetivo desse estudo foi avaliar a susceptibilidade de microrganismos isolados de infecções periodontais e periimplantares ao metronidazol, lincosaminas, macrolídeos e tetraciclina. Foram testadas as seguintes drogas antimicrobianas: azitromicina, claritromicina, clindamicina, eritromicina, lincomicina, metronidazol e tetraciclina. Empregou-se o método de diluição da droga em ágar, sendo que o meio de cultura utilizado foi o ágar Wilkins-Chalgren. 187 isolados de bactérias anaeróbias obrigatórias e facultativas foram submetidos aos testes de susceptibilidade. O inóculo bacteriano foi padronizado em 10^5 células/botão, o qual foi transferido para as placas contendo os antimicrobianos e placas controle (sem droga) através de um replicador de Steers (Cefar Ltd, São Paulo, Brasil). Os resultados mostraram que a resistência à eritromicina, lincomicina e tetraciclina é mais disseminada entre os microrganismos isolados, sendo que a clindamicina, metronidazol, os novos macrolídeos mostraram maior efetividade.

UNITERMOS: microbiologia; periodontia; antibióticos.

SUMMARY

The goal of this study was to evaluate the susceptibility of microorganisms isolated from periimplantar and periodontal infections to metronidazole, lincosamides, tetracycline and macrolides. The tested drugs were azithromycin, clarithromycin, erythromycin, clindamycin, lincomycin, metronidazole and tetracycline. The tests were carried out by mean an agar dilution method, and the culture medium employed was Wilkins-Chalgren agar. 187 strict and facultative anaerobic isolates were submitted to the susceptibility tests. The bacterial inoculum was standardized to 10^5 cells/spot, which were transferred to the agar medium by means of a Steers' replicator (Cefar Ltd, São Paulo, Brazil). The results showed a significant resistance to erythromycin; lincomycin and tetracycline, while clindamycin, metronidazole, and the newer macrolides showed a higher antimicrobial activity.

UNITERMS: microbiology; periodontology; antimicrobials.

* Pesquisa parcialmente financiada através de apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP (Processos 98/06555-2 e 02/07371-0).

** Professor Adjunto da disciplina de Microbiologia e Imunologia, Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP).

*** Graduanda da FOAraçatuba-UNESP.

**** Professora Assistente das Faculdades Integradas de Santa Fé do Sul (FISA-FUNEC). Professora convidada da disciplina de Microbiologia e Imunologia, FOAraçatuba-UNESP.

***** Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Área de Periodontia – FOAraçatuba-UNESP.

INTRODUÇÃO

As doenças periodontais Al Haroni et al.¹ (2005) e periimplantares Van Winkelhoff et al.²⁷ (2000) representam alterações decorrentes da inter-relação entre a virulência de um conjunto de microrganismos e das respostas de defesa do hospedeiro. O controle e prevenção das infecções periimplantares e periodontais dependem em grande parte do controle do biofilme microbiano, através de medidas pessoais de higiene e tratamento mecânico local. Contudo, em pacientes com periodontite avançada ou agressiva Tinoco et al.²⁶ (1998); Feres-Filho et al.³ (2006), além das infecções periimplantares Mombelli et al.¹² (2001); Heitz-Mayfield et al.⁸ (2004), por vezes a utilização concomitante de antimicrobianos sistêmicos ou tópicos pode colaborar para a resolução da condição patológica ou pelo menos contribuir no controle do processo infeccioso Heitz-Mayfield et al.⁸ (2004), embora, principalmente em implantodontia, existam controvérsias sobre a existência desses benefícios Roos-Jansäker et al.²³ (2003).

Como a ampla maioria dos microrganismos isolados de infecções periimplantares e periodontais é anoxibionte Van Winkelhof et al.²⁸ (2005), procedimentos de cultura e antibiograma para os mesmos não constituem rotina, deixando o clínico apenas com padrões de susceptibilidade a drogas descritos na literatura estrangeira, os quais não se assemelham com os padrões nacionais de susceptibilidade, visto que em nosso país a problemática da automedicação é séria.

Assim, foi objetivo desse estudo avaliar a susceptibilidade de bactérias isoladas de pacientes com periodontite crônica, periodontite agressiva localizada e generalizada e de pacientes com infecções periimplantares a antimicrobianos comumente utilizados no tratamento das doenças periodontais.

MATERIAIS E MÉTODOS

1 Microrganismos

Amostras do biofilme subgingival foram obtidas de 36 pacientes com periodontite crônica, 6 pacientes com periodontite agressiva localizada, um caso de periodontite agressiva generalizada e de 3 pacientes com infecções periimplantares, diagnosticados por especialistas, sendo excluído do estudo os pacientes que relataram uso de drogas antimicrobianas nos 3 meses anteriores ao estudo ou a presença de doenças sistêmicas. Todos os procedimentos foram submetidos e aprovados

pelo conselho de ética em experimentação da FOAraçatuba-UNESP.

Os cones de papel absorvente estéreis, nº 40 (Tannari), foram inseridos em sítios periodontais que apresentavam sinais clínicos de inflamação e profundidade clínica de sondagem maior ou igual a 5mm, onde permaneceram por 30 segundos, sendo transferidos para meio de transporte VMGA III e submetidos à diluição seriada em VMG I e inoculados em: a) ágar Fastidious Anaerobe (FAA) enriquecido com extrato de levedura (0,5%), hemina (5 µg/mL), menadiona (1 µg/mL) e 5% de sangue desfibrinado de cavalo; b) ágar Cristal Violeta Eritromicina (ágar CVE), c) ágar TSBV; d) ágar Fastidious Anaerobe (FAA) acrescido de ácido nalidíxico (0,01 mg/mL) e 5% de sangue desfibrinado de cavalo. Esses meios de cultura eram, então, incubados em anaerobiose (90% N₂ + 10% CO₂), a 37° C, por 14, 4, 4 e 14 dias, respectivamente.

Após o isolamento dos microrganismos e obtenção de cultura pura, foram realizadas as análises morfológica (coloração de Gram) e morfocolonial dos mesmos, além do teste respiratório, para caracterizar o relacionamento dos diferentes microrganismos com o oxigênio atmosférico, e prova da catalase. A seguir procedeu-se a identificação do gênero e, quando possível, da espécie dos isolados através de "kits comerciais" Rapid ID 32A (BioMérieux), RapID ANA II e RapID NH System (Innovative Diagnostic Systems Inc.) e testes de fermentação de carboidratos, resistência a sais biliares, hidrólise da esculina, hemaglutinação de sangue humano, produção de gás, indol e sulfeto de hidrogênio.

2 Testes de susceptibilidade

Foram testadas as seguintes drogas antimicrobianas: azitromicina (Laboratórios Pfizer, Guarulhos, Brasil), claritromicina (Abbott Ltd, São Paulo, Brasil), clindamicina (Rodhia Farma Ltd, São Paulo, Brasil), eritromicina (Abbot Ltd, São Paulo, Brasil), lincomicina e metronidazol (Rodhia Farma Ltd, São Paulo, Brasil) e tetraciclina (Forchemicals Ltd., São Paulo, Brasil). Foram adotados os seguintes pontos críticos para as drogas testadas NCCLS¹⁴ (2000); azitromicina, 4 µg/ml; claritromicina, 8 µg/ml; eritromicina, 16 µg/ml; clindamicina, 4 µg/ml; lincomicina, 16 µg/ml; metronidazol, 16 µg/ml; tetraciclina, 8 µg/ml. Empregou-se o método de diluição da droga em ágar, empregando-se, para tanto o ágar Wilkins-Chalgren suplementado com sangue desfibrinado de cavalo.

Um total de 187 isolados de bactérias anaeróbias obrigatórias e facultativas foi submetido aos testes de susceptibilidade. Os seguintes microrganismos foram testados: *Actinobacillus actinomycescomitans*, 13; *Actinomyces naeslundii*, 5; *A. israelii*, 3; *A. meyerii*, 2; *A. odontolyticus*, 1; *Actinomyces* sp., 6; *Bacteroides* sp., 11; *Enterobacter* sp., 2; *Enterococcus faecalis*, 2; *Eubacterium* sp., 5; *E. lentum*, 6; *E. nodatum*, 2; *Fusobacterium* sp., 12; *F. nucleatum*, 33; *F. necrophorum*, 2; *F. periodonticum*, 5; *Micromonas micros*, 8; *Peptostreptococcus* sp., 7; *P. anaerobius*, 3; *P. indolicus*, 1; *P. asaccharolyticus*, 2; *Porphyromonas gingivalis*, 8; *Prevotella* sp., 7; *P. intermedia-nigrescens*, 25; *Selenomonas* sp., 9; e *Veillonella* sp., 7.

O inóculo bacteriano foi padronizado em 10^5 células/botão, o qual foi transferido para as placas contendo os antimicrobianos e placas controle (sem droga) através de um replicador de Steers (Cefar Ltd, São Paulo, Brasil).

Empregaram-se *F. nucleatum* ATCC 10953 e ATCC 25586, *E. lentum* ATCC 43055, *B. fragilis* ATCC 23745 e ATCC 25285, como cepas de referência para o controle de qualidade nos testes envolvendo anaeróbios e *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853, e *E. faecalis* ATCC 29212 nos testes envolvendo

microrganismos capazes de crescimento em aerobiose NCCLS¹⁴ (2000). As placa-teste e controle foram incubadas em anaerobiose (90% N₂ + 10% CO₂) ou Oaerobiose, a 37° C, por 48 horas.

Após período de incubação, realizou-se a leitura dos resultados comparando o crescimento microbiano das placas testes com aqueles observados nas placas controles, sem drogas antimicrobianas. A concentração inibitória mínima foi definida como sendo a menor concentração da droga capaz de inibir totalmente o crescimento bacteriano.

RESULTADOS

A Tabela 1 e o Gráfico 1 trazem os resultados referentes à suscetibilidade dos microrganismos aos antimicrobianos. Os microrganismos anaeróbios facultativos, como *A. actinomycescomitans*, foram, em grande extensão, resistentes ao metronidazol, sendo que todos os anaeróbios testados foram sensíveis a essa droga. As fusobactérias se mostraram resistentes a eritromicina, enquanto os poucos microrganismos entéricos isolados mostraram resistência múltipla a essas drogas. Níveis moderados de resistência a clindamicina, lincomicina e, especialmente, tetraciclina foram observados na maioria dos grupos e espécies bacterianas testadas.

TABELA 1 – Percentual (%) de resistência aos antimicrobianos de 187 bactérias anaeróbias obrigatórias e facultativas.

| Microrganismos testados (n) | Drogas antimicrobianas | | | | | | |
|------------------------------------------------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | Az | Clar | Er | Clin | Lin | Mz | Te |
| <i>A. actinomycescomitans</i> (13) | 0,0 | 7,69 | 15,38 | 7,69 | 7,69 | 69,23 | 7,69 |
| <i>Actinomyces naeslundii</i> (5) | 20,0 | 0,0 | 20,0 | 0,0 | 0,0 | 60,0 | 0,0 |
| <i>Actinomyces israelii</i> (3) | 0,0 | 0,0 | 33,33 | 0,0 | 0,0 | 66,67 | 0,0 |
| <i>Actinomyces meyerii</i> (2) | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 50,0 | 0,0 |
| <i>Actinomyces odontolyticus</i> (1) | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 100,0 | 0,0 |
| <i>Actinomyces</i> sp. (6) | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 75,0 | 16,67 |
| <i>Bacteroides</i> sp. (11) | 9,09 | 9,09 | 18,18 | 9,09 | 9,09 | 0,0 | 9,09 |
| <i>Enterobacter</i> sp. (2) | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> (2) | 50,0 | 0,0 | 50,0 | 0,0 | 50,0 | 100,0 | 0,0 |
| <i>Eubacterium lentum</i> (6) | 16,67 | 0,0 | 16,67 | 16,67 | 16,67 | 0,0 | 16,67 |
| <i>Eubacterium nodatum</i> (2) | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| <i>Eubacterium</i> sp. (5) | 0,0 | 0,0 | 20,0 | 20,0 | 20,0 | 0,0 | 0,0 |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i> (33) | 0,0 | 3,03 | 48,48 | 0,0 | 6,06 | 0,0 | 3,03 |
| <i>Fusobacterium necrophorum</i> (2) | 0,0 | 0,0 | 50,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| <i>Fusobacterium periodonticum</i> (5) | 0,0 | 20,0 | 20,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| <i>Fusobacterium</i> sp. (12) | 0,0 | 8,33 | 41,67 | 0,0 | 8,33 | 0,0 | 8,33 |
| <i>Micromonas micros</i> (8) | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 12,5 | 0,0 | 12,5 |
| <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (3) | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 33,33 |
| <i>Peptostreptococcus indolicus</i> (1) | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> (2) | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 50,0 |
| <i>Peptostreptococcus</i> sp. (7) | 14,28 | 0,0 | 14,28 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 14,28 |
| <i>Porphyromonas gingivalis</i> (8) | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| <i>Prevotella intermedia-nigrescens</i> (25) | 0,0 | 0,0 | 16,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 12,0 |
| <i>Prevotella</i> spp. (7) | 0,0 | 14,28 | 14,28 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 14,28 |
| <i>Selenomonas</i> sp. (9) | 0,0 | 11,11 | 11,11 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 11,11 |
| <i>Veillonella</i> sp. (7) | 0,0 | 0,0 | 14,28 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 28,57 |

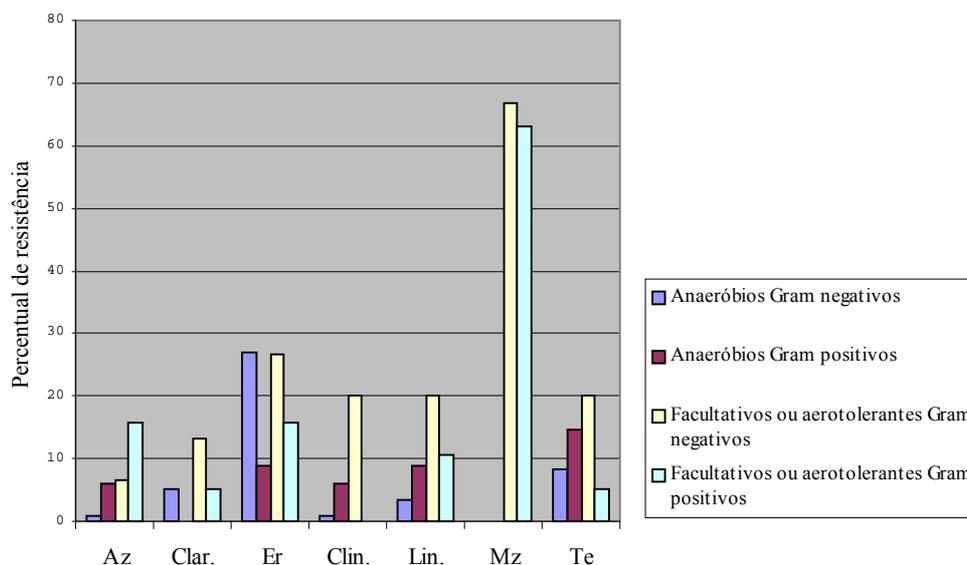


GRÁFICO 1 – Percentual (%) de resistência aos antimicrobianos de 187 isolados bacterianos divididos por sensibilidade ao oxigênio e características celulares.

DISCUSSÃO

O emprego de antimicrobianos como coadjuvantes no tratamento das periodontopatias Haffajee et al.⁷ (2007) e infecções perimplantares Roos-Jansäker et al.²³ (2003); Heitz-Mayfield et al.⁸ (2004) pode trazer benefícios adicionais desde que com indicações precisas e adequada seleção da droga. Embora existam estudos sugerindo o emprego de antimicrobianos sistêmicos como única terapia para pacientes com periodontite crônica, esse é um procedimento controverso, particularmente em função da disseminação de microrganismos multirresistentes Feres et al.² (2002); Feres-Filho et al.³ (2006).

A análise da resistência a antimicrobianos deve considerar a importância do grupo microbiano estudado e da patologia em questão, bem como o papel representado pela droga testada no tratamento, justificando o monitoramento dos níveis de resistência a antimicrobianos apresentado pelos principais patógenos Pinheiro et al.¹⁸ (2004); Van Winkelhoff et al.²⁸ (2005). Desta forma, enquanto níveis mais elevados de resistência à tetraciclina, limitam seu uso sistêmico em periodontia, pouco valendo de parâmetro para seu uso tópico, devido à sua retenção no biofilme microbiano, a importância dessa resistência em outras áreas da saúde é limitada, em função de sua pequena relevância no tratamento moderno de infecções mais sérias. Por outro lado, drogas como as lincosaminas e os nitroimidazóis, muito utilizadas no tratamento de infecções graves causadas por

anaeróbios Pumbwe et al.¹⁹ (2007), merecem atenção e monitoramento, visto que a disseminação de genes de resistência na microbiota pode comprometer o emprego futuro desses fármacos.

A utilização de drogas antimicrobianas no tratamento das infecções de cabeça e pescoço por vezes esbarra na problemática da seleção de microrganismos multiresistentes aos fármacos empregados. Contudo, a estabilização das condições periimplantares e periodontais não exige a eliminação da maioria dos microrganismos envolvidos com essas patologias Xajigeorgiou et al.³⁰ (2006).

No tratamento das infecções anaeróbias mistas, como as periodontopatias e as infecções periimplantares, por vezes são empregadas drogas do grupo dos nitroimidazóis, como o metronidazol, macrolídeos, lincosaminas e tetraciclina Needleman et al.¹⁵ (2000); Van Winkelhoff et al.²⁸ (2005).

Contudo, a resistência de microrganismos anaeróbios obrigatórios e facultativos vem sofrendo uma expansão significativa, o que tornam críticos os hábitos de prescrição tradicionais, sem a realização de exames laboratoriais capazes de determinar a sensibilidade microbiana aos antimicrobianos. Drogas como a tetraciclina, produzindo resultados satisfatórios tanto com seu uso tópico quanto sistêmico Mombelli et al.¹² (2001); Pavia et al.¹⁷ (2003), também são rotineiramente empregadas como automedicação, o que limita sua eficácia.

As tetraciclina são o segundo grupo de drogas mais utilizadas no mundo e possuem um amplo espectro de ação sobre microrganismos bucais, tanto Gram-negativos quanto Gram-positivos Lancaster et al.¹¹ (2003). Além dos efeitos terapêuticos ligados à sua atividade antimicrobiana, possui a capacidade de aumentar a adesão de fibroblastos, redução da atividade proteolítica de anaeróbios Grenier et al.⁶ (2003), além de atividade antiinflamatória e antiproteolítica em leucócitos Roberts¹² (2002).

A resistência às tetraciclina, normalmente codificada pelos genes *tet*, é a mais disseminada entre os principais fármacos de importância na área de saúde Patterson et al.¹⁶ (2007). Porém, os anaeróbios Gram-negativos geralmente são sensíveis a essa droga Lakhssassi et al.¹⁰ (2005), excetuando-se bactérias do grupo de *Bacteroides fragilis*. No presente estudo, níveis de resistência à tetraciclina foram menores do que os observados por Kleinfielder et al.⁹ (1999), e resistência foi observada principalmente entre os gêneros *Peptostreptococcus* e *Veillonella*, além de *Enterobacter* sp.

O emprego tópico desse fármaco, o qual permite a liberação de níveis elevados de droga por períodos prolongados, pode utilizar a própria superfície radicular e do biofilme como dispositivos de liberação lenta Stabholz et al.²⁵ (1993), sendo que seu uso tópico, no tratamento de perimplantite, mostrou resultados satisfatórios do ponto de vista clínico e microbiológico Mombelli et al.¹² (2001).

Em animais tratados com soluções tópicas de tetraciclina, ocorre a seleção de microrganismos anaeróbios facultativos, especialmente enterobactérias, *Staphylococcus* sp., *Enterococcus* sp. e *Streptococcus* sp., os quais mostram resistência ao metronidazol e pouca sensibilidade aos macrolídeos e à tetraciclina Pinheiro et al.²² (2004) e β -lactâmicos Frei et al.⁴ (2005), mas não possuem potencial periodontopatogênico significativo.

Os resultados dos testes de susceptibilidade evidenciaram que o metronidazol foi a droga mais eficaz frente aos anaeróbios testados, mas, como esperado, não apresentou atividade inibitória sobre microrganismos anaeróbios facultativos, como também descrito por Al Haroni et al.¹ (2006). A susceptibilidade dos anaeróbios Gram negativos ao metronidazol foi mais elevada do que a apresentada pelos anaeróbios Gram positivos, como também observado por Wybo et al.²⁹ (2007).

A presença de genes *nim*, que codificam para a resistência a esse quimioterápico em anaeróbios,

nem sempre leva a níveis significativos de resistência Pumbwe et al.¹⁹ (2007). Contudo, em microrganismos anaeróbios facultativos, a resistência é constitutiva, visto que essas bactérias resistentes provavelmente não possuem a enzima nitrato redutase, que é responsável pelo acúmulo da droga no citoplasma bacteriano, e a enzima piruvato-ferredoxina óxido-redutase, a qual transfere elétrons para o grupamento nitro da droga, convertendo-a na sua forma ativa, capaz de interferir na biossíntese do DNA microbiano. Alguns desses microrganismos resistentes possuem proteínas na membrana celular capazes de atuar como bombas de efluxo da droga, levando à eliminação da droga presente no citoplasma microbiano Pumbwe et al.¹⁹ (2007).

Resultados não apresentados no presente estudo, sugerem que a associação entre esse nitroimidazol e os β -lactâmicos pode ser uma solução para a pequena susceptibilidade desses microrganismos anaeróbios facultativos, como *A. actinomycetemcomitans*, ao metronidazol Tinoco et al.²⁶ (1998); Müller et al.¹³ (2002), sendo que essa associação é amplamente utilizada na clínica odontológica Xajigeorgiou et al.³⁰ (2006), principalmente quando se suspeita da participação de anaeróbios Gram-negativos multirresistentes aos antimicrobianos, como *Prevotella intermedia*, que produz elevados níveis de β -lactamases mas é altamente sensível aos nitroimidazóis.

Nas infecções periimplantares e periodontais em que *A. actinomycetemcomitans* desempenha um papel central, como as periodontites agressivas, o uso de metronidazol como coadjuvante não traz benefícios significativos, devendo ser associado a β -lactâmicos Xajigeorgiou et al.³⁰ (2006), o que está de acordo com a resistência ao metronidazol que esse microaerófilo mostrou, como apresentado na Tabela 1.

Os macrolídeos (azitromicina, claritromicina e eritromicina) e lincosaminas (clindamicina e lincomicina) compartilham de receptores muito próximos na superfície da subunidade 50S do ribossomo bacteriano, de forma que frequentemente a mutação de um único gene pode elevar a resistência bacteriana às duas classes de droga Roberts²¹ (2002). Além desse aspecto, a resistência às lincosaminas como um todo, como apresentado na Tabela 1 para alguns isolados do gêneros *Streptococcus* e *Bacteroides*, pode estar relacionada à presença de genes *erm* Pumbwe et al.¹⁹ (2007). Entretanto, as lincosaminas, em particular a clindamicina, permanecem como drogas de escolha no tratamento de infecções sérias em

odontologia pela sua efetividade frente à maioria dos patógenos anaeróbios Rush et al.²⁴ (2007).

Os resultados apresentados na Tabela 1 evidenciam a falta de eficácia da eritromicina sobre a grande maioria dos microrganismos testados, o que contra indica seu emprego, como também relatado por Quirynen et al.²⁰ (2003). Por outro lado, para as demais drogas a ocorrência de isolados resistentes foi pequena, o que está de acordo com Goldstein et al.⁵ (2006). Além disso, evidencia a suscetibilidade da maioria dos microrganismos anaeróbios Gram negativos à azitromicina e claritromicina, como também relatado por Van Winkelhoff et al.²⁸ (2005), sendo que esta última teve uma atividade superior em microrganismos Gram positivos.

Como a maioria das infecções de cabeça e pescoço é produzida pelos microrganismos estudados no presente estudo, a utilização de macrolídeos mais tradicionais para o tratamento destas infecções, mesmo em crianças, merece ser melhor avaliada, podendo ser substituídos por novos fármacos desse grupo. A maioria dos mecanismos de resistência a essas duas classes de drogas envolve a impermeabilidade celular e a produção de enzimas capazes de exportar as drogas logo após a entrada das mesmas no citoplasma bacteriano, levando a níveis elevados de resistência Rodrigues et al.²² (2004).

CONCLUSÕES

Os microrganismos testados, especialmente os anaeróbios obrigatórios mais relevantes presentes no biofilme subgingival, mostraram menor suscetibilidade à eritromicina e tetraciclina, ao contrário do que ocorreu com os novos macrolídeos, lincosaminas e metronidazol.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al-Haroni MH, Skaug N, Al-Hebshi NN. Prevalence of subgingival bacteria resistant to aminopenicillins and metronidazole in dental patients from Yemen and Norway. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27: 217-23.
2. Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Goodson S, Socransky SS: Antibiotic resistance of subgingival species during and after antibiotic therapy. *J Clin Periodontol.* 2002;29:724-35.
3. Feres-Filho E J, Silva CM, Giovannetti-Menezes N, Torres MC, Leão ATT, Sansone C. Treatment of chronic periodontitis with systemic antibiotics only. *J Clin Periodontol.* 2006;33:936-7.
4. Frei CR, Burgess DS. Continuous infusion of β -lactams for intensive care unit pulmonary infections. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(5):418-21.

5. Goldstein EJC, Citron DM, Vaidya SA, Warren YA, Tyrrell KL, Merriam CV, Fernandez H. In vitro activity of 11 antibiotics against 74 anaerobes isolated from pediatric intra-abdominal infections. *Anaerobe.* 2006;12:63-6.
6. Grenier D, Roy E, Mayrand D. Modulation of *Porphyromonas gingivalis* proteinase activity by suboptimal doses of antimicrobial agents. *J Periodontol.* 2003;74:1316-9.
7. Haffajee AD, Torresyap G, Socransky SS. Clinical changes following four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis: 1 year results. *J Clin Periodontol.* 2007;34: 243-53.
8. Heitz-Mayfield LJA, Lang NP. Antimicrobial treatment of peri-implant diseases. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004;19(suppl.):128-39.
9. Kleinfelder JW, Müller RF, Lange DE. Antibiotic susceptibility of putative periodontal pathogens in advanced periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 1999;26:347-51.
10. Lakhssassi N, Elhajoui N, Lodter JP, Pineil JL, Sixou M. Antimicrobial susceptibility variation of 50 anaerobic periopathogens in aggressive periodontitis: an interindividual variability study. *Oral Microbiol Immunol.* 2005;20:244-52.
11. Lancaster H, Ready D, Mullany P, Sprat D, Bedi R, Wilson M. Prevalence and identification of tetracycline-resistant oral bacteria in children not receiving antibiotic therapy. *FEMS Microbiol.* 2003;228:99-104 (Letters).
12. Mombelli A, Feloutzis A, Brägger U, Lang N. Treatment of peri-implantitis by local delivery of tetracycline. *Clin Oral Impl Res.* 2001;12: 287-94.
13. Müller H-P, Holderrieth S, Burkhardt U, Höfler U. In vitro antimicrobial susceptibility of oral strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to seven antibiotics. *J Clin Periodontol.* 2002;29: 736-42.
14. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. NCCLS documents M7-A5, M2-A7, table M100S10. 5th ed. 2000.
15. Needleman IG, Collins AM, Moles DR. Periodontal flap surgery with 25% metronidazole gel. Clinical outcomes. *J Clin Periodontol.* 2000;27:187-92.
16. Patterson AJ, Colangeli R, Spigaglia P, Scott KP. Distribution of specific tetracycline and erythromycin resistance genes in environmental samples assessed by macroarray detection. *Environ Microbiol.* 2007;9(3):703-15.
17. Pavia M, Nobile CGA, Angelillo IF. Meta-analysis of local tetracycline in treatment chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2003;74:916-32.
18. Pinheiro ET, Gomes BPPA, Drucker DB, Zaia AA, Ferraz CCR, Souza-filho FJ. Antimicrobial susceptibility of *Enterococcus faecalis* isolated from canals of root filled teeth with periapical lesions. *Int Endod J.* 2004;37:756-63.
19. Pumbwe L, Wareham DW, Aduse-Opoku J, Brazier JS, Wexler HM. Genetic analysis of mechanisms of multidrug resistance in a clinical isolate of *Bacteroides fragilis*. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13:183-9.

20. Quirynen M, Teughels W, van Steenberghe D. Microbial shifts after subgingival debridement and formation of bacterial resistance when combined with local or systemic antimicrobials. *Oral Diseases*. 2003;9(Suppl 1):30-7.
21. Roberts M. Antibiotic toxicity, interactions and resistance development. *Periodontology* 2000. 2002;28:280-97.
22. Rodrigues RM, Gonçalves C, Souto R, Feres-Filho EJ, Uzeda M, Colombo AP. Antibiotic resistance profile of the subgingival microbiota following systemic or local tetracycline therapy. *J Clin Periodontol*. 2004;31:420-7.
23. Roos-Jansäker A-M, Renvert S, Egelberg J. Treatment of peri-implant infections: a literature review. *J Clin Periodontol*. 2003;30:467-85.
24. Rush DE, Abdel-Haq N, Zhu JF, Aamar B, Malian M. Clindamycin versus unasin in the treatment of facial cellulites of odontogenic origin in children. *Clin Pediatr*. 2007;46(2):154-9.
25. Stabholz A, Kettering J, Aprecio R, Zimmerman G, Baker P J, Wikesjö UME. Retention of antimicrobial activity by human root surfaces after in situ subgingival irrigation with tetracycline HCl or chlorhexidine. *J Pedriodontol*. 1993;64:137-41.
26. Tinoco EMB, Beldi MI, Campedelli F, Lana M, Loureiro CA, Bellini HT et al. Clinical and microbiologic effects of adjunctive antibiotics in treatment of localized juvenile periodontitis. A controlled clinical trial. *J Periodontol*. 1998;69: 1355-63.
27. Van Winkelhoff AJ, Goené DH, Benschop C, Folmer T. Early colonization of dental implants by putative periodontal pathogens in partially edentulous patients. *Clin Oral Impl Res*. 2000;11:511-20.
28. Van Winkelhoff AJ, Herrera D, Oteo A, Sanz M. Antimicrobial profiles of periodontal pathogens isolated from periodontitis patients in the Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol*. 2005;32: 893-8.
29. Wybo I, Pierard D, Verschraegen I, Reynders M, Vandoorslaer K, Claeys G et al. Third Belgian multicentre survey of antibiotic susceptibility of anaerobic bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 59:132-9.
30. Xajigeorgiou C, Sakellari D, Slini T, Baka A, Konstantinidis A. Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2006; 33:254-64.

Recebido para publicação em: 21/03/2006; aceito em: 16/08/2007.

Endereço para correspondência:

ELERSON GAETTI-JARDIM Jr.
Departamento de Patologia e Propedêutica Clínica – UNESP
Rua José Bonifácio, 1193 – Vila Mendonça
CEP 16015-50, Araçatuba, SP Brasil
E-mail: egaetti@foa.unesp.br