

CONTRIBUIÇÃO PARA UMA UTILIZAÇÃO RACIONAL DE AGENTES ANTIMICROBIANOS EM MEDICINA ORAL

António Mano Azul*

RESUMO: Este artigo apresenta uma revisão do estado actual do conhecimento científico em relação à microbiologia das infecções da cavidade oral, de forma a contribuir para uma selecção adequada dos agentes antimicrobianos indicados. Descrevem-se ainda os grupos de antibióticos, antifúngicos e antivirais mais utilizados, bem como as suas indicações, dosagens e vias de administração.

Palavras-chave: Infecções orais, microbiologia, quimioterapia

Key-words: Oral infections, microbiology, chemotherapy

INTRODUÇÃO

À medida que as ciências básicas e os seus interessados investigadores se vão pela vasta área da Medicina Oral, muitos dos fenómenos até agora descritos de forma empírica começam a ter contornos bem definidos, levando ao crescimento drástico dos nossos conhecimentos na última década, particularmente em relação à etiopatogenia das doenças orais, patologia pulpar e periodontal e aos biomateriais.

Também na microbiologia, a introdução de técnicas recentes de isolamento e identificação de microorganismos (que eram já utilizadas noutras especialidades médicas) da cavidade bucal, veio a permitir um conhecimento muito mais profundo da ecologia oral, permitindo equacionar de forma mais científica a utilização dos quimioterápicos quando na ausência de apoio do microbiologista.

Trabalhos recentes referem a presença de pelo menos 264 grupos ou espécies bacterianas morfológica e biologicamente distintos, colonizando as superfícies dentárias e orais (1). A diversidade dos microambientes orais (mucosa, sulco gengival, polpa, placa bacteriana, etc.) com variações profundas de CO₂ e O₂ além de diferentes "turn-over" celulares, permite o crescimento de múltiplas estirpes bacterianas aeróbias, facultativas e anaeróbias, bem como de vírus e fungos. Calcula-se que 1 ml de saliva permite uma contagem bacteriana da ordem dos 10⁶ a 10¹⁰ (2-4).

A maioria destes microorganismos são considerados constituintes da flora oral normal; no entanto, podem tornar-se condicionalmente patogénicos quando surgem alterações imunológicas locais ou gerais. Uma minoria representativa é composta por microorganismos convencionalmente patogénicos.

Este trabalho pretende rever de forma breve alguma literatura sobre os constituintes microbiológicos patogénicos da cavidade oral, bem como discutir a utilização racional dos quimioterápicos de acordo com os conhecimentos actuais.

* Médico. Especialista em Estomatologia
Docente de Patologia Geral e Patologia Oral da ESMDL/CFP

Recebido para publicação em 10/6/90

MICROBIOLOGIA DA CAVIDADE ORAL

Têm-se publicado diversos estudos sobre a microbiologia das infecções orais, nos últimos anos. E se, em 1970, Goldberg afirmava a natureza altamente evolutiva destes microorganismos, à custa de uma selecção produzida pelo generalizado uso de antibióticos (5), os trabalhos publicados na última década são de uma grande consistência e estabilidade nas estirpes isoladas. Isto leva-nos a pensar que ao contrário do que sucede nas infecções hospitalares onde a ecologia é permanentemente alterada por intervenção da antibioticoterapia, na cavidade oral as diferentes espécies isoladas deviam-se sobretudo às diferentes técnicas de colheita do produto, técnicas de isolamento e sobretudo ao pouco rigor no tratamento dos anaeróbios (colheita, transporte e cultura).

Parecem ser raras, face aos conhecimentos actuais, as infecções odontogénicas por agente único, em favor das infecções colectadas onde se associam dois ou mesmo mais agentes. Da mesma forma é quase sistemática a presença sinérgica de aeróbios e anaeróbios. (6-13)

Surge assim o conceito de que a infecção odontogénica, quer com origem na polpa quer com origem no periodonto, é uma infecção mista com a presença quase inevitável de cocos gram-positivos aeróbios (sobretudo *Streptococcus* alfa-hemolíticos e baixa prevalência de *Staphylococcus*) (6-14) e de bacilos gram-negativos anaeróbios (particularmente *Bacteroides melaninogénicos*) (6-13,15)

É a combinação dos microorganismos responsáveis pelas infecções mistas que explica a patogenicidade de bactérias que, isoladamente, não produzem doença na ausência de imunodepressão do hospedeiro. (16) Contribuem, no entanto, para a infecção através do sinérgismo bacteriano (11). Cada estirpe bacteriana presente na região infectada torna-se essencial para o crescimento das outras, quer através da produção de metabolitos, quer através da manutenção de um pH favorável, quer ainda pelo consumo de oxigénio que facilita o desenvolvimento anaeróbico (17).

Autores tão diversos como MacDonald e col. (16), Socransky e Gibbons (18), Takazoe e col. (19), Griffie e col. (20) e Kornman e Loesche (21), demonstraram claramente em experimentação animal, o papel desempenhado pelos *B. melaninogenicus* nas culturas mistas. Assim, esta bactéria que quando injectada isoladamente não pro-

duz infecção (com raras excepções), quando combinada com outras espécies geralmente isoladas do sulco gengival humano, apresenta um enorme potencial destructivo. Da mesma forma, uma associação de diversos microorganismos isolados de infecções odontogénicas, não produz doença quando injectada no animal de experimentação, tornando-se, no entanto, altamente invasiva após combinação com *B. melaninogenicus*. Estas experiências ajudam a compreender a complexidade ecológica da microbiologia das infecções odontogénicas.

É através do conhecimento do ecossistema oral, dos seus microorganismos e das mútuas influências sinérgicas que podemos racionalizar a escolha do quimioterápico para o tratamento destas infecções.

ANTIMICROBIANOS EM MEDICINA ORAL

A maioria dos agentes antimicrobianos utilizados em Medicina Oral são antibióticos, e por isso este grupo de medicamentos será tratado de forma mais detalhada. Para uma breve abordagem da utilização dos antifúngicos e dos antivirais ver 6 e 7.

Quando se pretende racionalizar a administração de antibióticos na nossa área, devemos ter em conta em primeiro lugar que o tratamento eficaz das infecções orais depende em larga medida da alteração do ecossistema local através do desbridamento e/ou incisão e drenagem. Este primeiro passo vai dificultar o crescimento das bactérias anaeróbicas, ao remover os tecidos hipóxicos. Sem a presença de anaeróbios, os microorganismos aeróbicos perderão grande parte da sua capacidade invasiva e patogénica.

Em segundo lugar, a escolha do antibiótico baseia-se no conhecimento dos microorganismos mais frequentemente implicados, no conceito de infecção mista, nos padrões de alteração de sensibilidade aos quimioterápicos, e no facto de certas bactérias (p. ex. bacilos gram-negativos aeróbicos) serem extremamente raras em infecções orais.

1. INDICAÇÕES:

A. Infecções:

Celulites e fleimões da face e pescoço
Osteomielites

Infeções odontogénicas em doentes de risco
Gingivite ulcerativa aguda necrosante

B. Profilaxia:

Da endocardite bacteriana
Nas fracturas crânio-faciais
Na grande cirurgia oral e maxilo-facial (p. ex. osteotomias)
Na cirurgia oral em doentes imunodeprimidos
Nos doentes submetidos a radioterapia cervico-facial
Nos doentes após substituição de articulação

C. Outras indicações eventuais:

Pericoronarites
Abscessos dentários
Alveolite fibrinolítica
Cirurgia oral menor

2. ESCOLHA DO ANTIBIÓTICO

As bactérias geralmente implicadas nas infecções orais são maioritariamente sensíveis ao grupo das Penicilinas, incluindo as bactérias anaeróbicas. Para estas também os imidazóis são excelentes drogas. Níveis plasmáticos elevados e eficazes são facilmente atingidos com antibióticos orais como a amoxicilina.

Sempre que possível deve enviar-se o exsudado purulento para exame bacteriológico e determinação das sensibilidades das estirpes onde se efectue o isolamento de anaeróbios. A antibioticoterapia pode, no entanto, ser iniciada imediatamente se a gravidade da situação o justificar, e deve prolongar-se por um período mínimo de 7-10 dias com excepção das situações de utilização profiláctica que segue regimes próprios.

Deve-se seleccionar um antibiótico de um grupo diferente quando o doente tomou qualquer antibiótico nos 15 dias anteriores, pelo risco de emergência de estirpes resistentes e seleccionadas.

Quando uma infecção não responde à terapêutica ao fim das 48 horas, devemos considerar as seguintes hipóteses:

- a) Adequada drenagem da infecção?
- b) Antibiótico apropriado?
- c) Microorganismos resistentes à droga escolhida?
- d) O doente está a fazer a medicação prescrita?
- e) Factores locais (p.ex. corpos estranhos)
- f) Infecção por agente oportunista em doente imunodeprimido?
- g) Será uma patologia não-infecciosa?

3. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Devem usar-se, na maioria dos casos, as formulações orais dos antibióticos. Evitar a utilização de antibióticos tópicos pelo risco de sensibilização e pela maior facilidade na selecção de estirpes resistentes.

A administração de antibióticos parentéricos está indicada quando são necessárias elevadas concentrações séricas rapidamente (p.ex. infecções graves), quando o doente não pode ingerir medicamentos orais (p.ex. doente inconsciente), quando o doente vai ser submetido a uma anestesia geral nas 24 horas seguintes e quando não existam formulações orais da droga (p.ex. vancomicina).

4. GRUPOS ANTIBIÓTICOS

A. Penicilinas: Grupo de antibióticos bactericidas actuando por interferência na biossíntese da parede celular.

A penicilinase inibe esta acção ao abrir o anel beta-lactâmico o que leva à inactivação destas drogas. O desenvolvimento de penicilinas semi-sintéticas e penicilinase-resistentes ultrapassou este problema. (22)

Penicilina G — Administração IM ou IV, é o antibiótico parentérico de escolha quando se pretende uma elevada concentração plasmática. Administrar 1 milhão de unidades diariamente. Espectro curto.

Fenoximetilpenicilina — Administração oral. Espectro curto 500 mg 6/6h

Dicloxacilina — Resistente às penicilinas. Droga raramente indicada em infecções orais por os estafilococos produtores de penicilinase não serem patogénicos orais primários. Indicada em infecções de feridas da pele no pós-operatório de cirurgia facial. 500 mg 6/6h

Amoxicilina e ampicilina — Eficazes via oral (com uma absorção e taxas séricas muito mais elevadas para a amoxicilina). Largo espectro, sendo eficazes na maioria dos agentes de infecção oral, incluindo diversas bactérias anaeróbicas. Doses de 500 mg 8/8h ou 1g 12/12h para a amoxi e de 500mg 6/6h para a ampi.

Carbenicilina, ticarcilina, azlocilina, piperacilina e mezlocilina — Largo espectro, particularmente eficaz contra *Pseudomonas aeruginosa*, o que indica estas drogas quando se suspeita ou foi identificado na cultura este microorganismo.

Há evidências de que começam a surgir microorganismos resistentes à penicilina também entre os agentes de infecções orais. É de realçar o aparecimento de estirpes anaeróbicas resistentes (particularmente bacteroides e peptoestreptococos). (15)

O problema levantado por estas resistências foi recentemente ultrapassado por combinações de drogas:

Amoxicilina + ácido clavulânico e ampicilina + sulbactam

O ácido clavulânico e o sulbactam são inibidores potentes das beta-lactamases produzidas pelos estafilococos, *H. influenza*, *E. coli*, *Klebsiella*, e da maioria dos anaeróbios o que é extremamente importante em Medicina Oral.

Estas duas novas associações virão possivelmente permitir uma maior racionalização da antibioticoterapia das infecções orais, com inclusão de algumas indicações em doença periodontal, particularmente nas periodontites de progressão rápida e nas periodontites refractárias.

A combinação amoxicilina + ácido clavulânico apresenta formulação oral enquanto que a combinação ampicilina + sulbactam é exclusiva para administração parentérica. As doses para a primeira são 625 mg 8/8h para adultos, não estando a 2ª comercializada, ainda, em Portugal.

B. Cefalosporinas: Antibióticos muito utilizados em medicina, e que à semelhança de várias penicilinas, podem ser inactivadas pelas beta-lactamases. São antibióticos de largo espectro com poucas indicações absolutas em Medicina Oral. A primeira geração de cefalosporinas é muito eficaz contra cocos gram-positivos, podendo utilizar-se em doentes com hipersensibilidade à penicilina. Com a segunda e terceira gerações, foi-se melhorando a eficácia destas drogas contra bacilos gram-negativos mas perdendo-se a actividade contra os cocos gram-positivos. As infecções orais moderadas podem ser tratadas com cefalosporinas de 1ª geração apesar de estas não apresentarem uma grande eficácia contra anaeróbios. Infecções mais graves podem ser tratadas com as cefalosporinas de 2ª geração, que se caracterizam por uma excelente estabilidade às beta-lactamases e por uma boa actividade anti-anaeróbios. No entanto o seu elevado custo e a obrigatoriedade de administração parentérica vem reduzir bastante a sua utilidade na clínica diária.

Para as cefalosporinas de 1ª geração as doses geralmente são de 500 mg 8/8h enquanto que

para as de 2ª geração são de 500 mg a 1 g de 8/8 ou 12/12h Im ou IV.

C. Eritromicina: Espectro semelhante ao da penicilina G ou V, embora os seus menores níveis plasmáticos tornem esta droga menos eficaz contra os anaeróbios. Tem sido descrita o aparecimento de resistência numa larga percentagem de *S. viridans*. É no entanto uma boa opção em doentes hipersensíveis à penicilina, desde que limitada a infecções pouco graves ou a regimens profilácticos.

Administração oral em doses de 500 mg 6/6h

D. Tetraciclina: Estes antibióticos foram em tempos as drogas de escolha para o tratamento de infecções anaeróbicas com envolvimento de *B. fragilis*, no entanto ao longo do tempo criaram-se elevadas resistências por parte destas bactérias e hoje em dia menos de metade das estirpes de *B. fragilis* são sensíveis às tetraciclina. Também outros anaeróbios e estreptococos aeróbios apresentam grande resistência. (23) Um estudo recente indica que 19 de 31 *S. viridans* isolados eram resistentes à tetraciclina. (24) A nossa experiência demonstrou que apenas 7 em 23 estirpes de *S. viridans* isolados de infecções orais colectadas eram sensíveis a esta droga. (14)

Dada a importância dos anaeróbios e dos estreptococos alfa-hemolíticos na patogenia das infecções orais, não parece haver grande utilidade na utilização destas drogas com excepção de algumas situações de doença periodontal.

E. Clindamicina: É um excelente antibiótico contra estreptococos alfa-hemolíticos e anaeróbios. A sua menor utilização em Medicina oral deve-se à possibilidade de provocar quadros graves de colite associada a antibióticos.

É no entanto uma excelente droga para infecções graves quando não é possível determinar rapidamente o agente envolvido. Administração oral. 150mg 6/6h

F. Vancomicina: Antibiótico bactericida particularmente utilizado em infecções por estafilococos. Com a introdução das penicilinas semi-sintéticas e das cefalosporinas foi sendo cada vez menos utilizada. Reserva-se hoje em dia para esquemas profilácticos ou infecções graves onde não se possam utilizar penicilinas ou cefalosporinas e é o agente de escolha no tratamento da colite produzida pela clindamicina (25,28). Administração oral (500mg 6/6h) ou parentérica (1g IV) para a prevenção da endocardite bacteriana.

G. Metronidazol: Antibiótico bactericida, indicado durante anos para o tratamento da amebíase e da tricomoníase. Recentemente demonstrou-se a sua excelente eficácia contra microorganismos anaeróbios, (26,27) particularmente no tratamento da GUAN (GUNA) ou de outras infecções orais desde que combinado com antibiótico de largo espectro (amoxicilina ou ampicilina), pela sua ineficácia contra aeróbios ou anaeróbios facultativos como são a maioria dos estreptococos da cavidade oral. (15)

Administração oral, 200 mg 8/8h às refeições. Não ultrapassar 7 dias de administração pela indução de neuropatia periférica, particularmente em doentes hepáticos. Não administrar com álcool pois provoca reacções tipo-disulfiran.

H. Aminoglicosidos: Grupos de agentes bactericidas actuando nos ribosomas bacterianos, com alteração do código genético e morte do microorganismo.

São drogas eficazes quando se pretende tratar infecções produzidas por bactérias gram-negativas aeróbicas ou facultativas (o que raramente sucede na cavidade oral). Todos de administração parentérica e com algum grau de toxicidade em doses relativamente baixas. Por vezes utilizadas na profilaxia da endocardite bacteriana em associação com a amoxicilina ou a penicilina, sobretudo em doentes hospitalizados. Raramente utilizadas em Medicina Oral excepto quando indicado pelo exame bacteriológico e testes de sensibilidade.

I. Quinolonas: Antibióticos muito recentes (norfloxacin e ciprofloxacina) e com grande actividade contra bacilos gram-negativos aeróbicos e facultativos. Pela sua menor actividade contra bactérias anaeróbicas, tem um valor limitado em infecções orais.

6. ANTIFÚNGICOS

Anfotericina B: Tópicamente activa. Baixa absorção gastro-intestinal. Deixar dissolver os comprimidos na boca. Doses de 10-100 mg 6/6h

Nistatina: Tópicamente activa. Baixa absorção gastro-intestinal Bochechar com as gotas antes de deglutir ou deixar dissolver os comprimidos na boca. Doses de 500 000 unidades 6/6h

Miconazol: Tópicamente activo. Baixa absorção GI. Apresenta também actividade antibacteriana pelo que parece ser o antifúngico indicado

no tratamento da queilite angular. Doses de 250 mg 6/6h aplicados localmente.

Ketoconazol: Absorvido no aparelho GI. Muito útil na candidíase crónica ou resistente à terapêutica local.

Contra-indicada na grávida é no doente hepático. Doses de 200-400 mg 1-2 vezes ao dia às refeições.

7. TERAPÉUTICA ANTIVIRAL

Virus Herpes simplex:

a) Gengivo-estomatite herpética primária: Considerar a utilização de Aciclovir em doses de 100-200 mg 5 × dia per os. Em doentes imunodeprimidos ou no recém-nascido administrar Aciclovir 250 mg/m² (2,5mg/kg) IV 8/8h.

b) Herpes recorrente (p.ex. H. labial): Creme de Aciclovir a 5% ou de Idoxuridina a 5%. Nos doentes imunodeprimidos pode haver necessidade de Aciclovir sistémico.

Virus Herpes varicella-zoster:

a) Varicela: Em doentes imunodeprimidos administrar Aciclovir 500 mg/m² (5mg/kg) IV 8/8h

b) Zona: Administrar pomada oftálmica de aciclovir a 3% na zona da divisão oftálmica do trigémio

CONCLUSÕES

A microbiologia das infecções orais em doentes sem patologias provocando imunodepressão não têm sofrido as alterações que no início da década passada alguns autores previam. Há no entanto, algumas alterações na sensibilidade aos quimioterápicos, sobretudo às tetraciclina e às sulfonamidas, com o aparecimento de resistência bacteriana.

Na nossa perspectiva, o grupo das penicilinas continua a ser a escolha ideal para infecções moderadas da cavidade oral, com a utilização de eritromicina ou cefalosporinas orais em doentes hipersensíveis à penicilina. Se a infecção não ceder com a terapêutica inicial, devemos suspeitar da presença de um microorganismo resistente e alterar a terapêutica para um antibiótico resistente às beta-lactamases (amoxicilina+ácido clavulânico ou ampicilina+sulbactan, p.ex.). Não nos deve-

mos esquecer, no entanto, de verificar se foi efectuada uma eficaz drenagem da região atingida.

Em infecções graves exigindo hospitalização do doente, consideramos correcta a utilização de uma das associações anteriores, da clindamicina, ou de uma cefalosporina de 2ª geração associada ao metronidazol. Com infecções que põem em risco a vida do doente, e apesar de serem raros os bacilos gram-negativos aeróbicos em Medicina Oral, pensamos que se deve associar um aminoglicosido enquanto não obtivermos os resultados dos exames culturais.

Todas as considerações deste trabalho correspondem à actual situação de conhecimento sobre o ecossistema oral e acções dos quimioterápicos. Como tal, todos estes conceitos devem ser permanentemente reavaliados e actualizados, de preferência com dados obtidos através da nossa população. Infelizmente poucos têm sido os projectos de investigação nesta área, no nosso país. Infelizmente também, não existem ainda, com disponibilidade clínica, laboratórios preparados para um isolamento e identificação de bactérias anaeróbicas em Portugal. A Medicina Oral portuguesa nesta década deve também no campo das ciências básicas acompanhar o desenvolvimento que já atingiu na prática clínica.

SUMMARY

This article reviews the state of art of scientific knowledge on oral infections microbiology, with the purpose of bringing a contribute to a better selection of chemotherapeutic agents. It is also presented a description of the main groups of antibiotics, antifungals and antivirals, as well as their indications, dosages and routes of administrations.

BIBLIOGRAFIA

1. MOORE, W.E.C., RANNEY, R.R., HOLDEMAN, L.V.: Subgingival microflora in periodontal disease: Cultural studies, in Genco R.J., Mergenhausen, S. (edts): Hostparasite interactions in periodontal disease. Washington, DC, American Society for Microbiology 1982, pp 13-26
2. BARTLETT, J.G., GORBACH, S.L.: Anaerobic infections of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am* 9, 655, 1976
3. BYSTEDT, H., NORD, C.E.: Effect of antibiotic treatment on post-operative infections after surgical removal of mandibular third molars. *Ewed Dent J*, 4, 27, 1980
4. GIBBONS, R.J., SOCRANSKY, S.S., ARAUJO, W.C. e COL: Studies of the predominant cultivable microbiota of dental plaque. *Arch Oral Biol*, 9, 365, 1964
5. GOLDBERG, M.H.: The changing biologic nature of acute dental infection. *JAMA*, 80, 1048, 1970
6. SABISTON, C.B., GOLD, A.W.: Anaerobic bacteria in oral infections. *Oral Surg*, 38, 187, 1974
7. SABISTON, C.B., GRIGSBY, S.W., SEGERSTROM, N.: Bacterial study of pyogenic infections of dental origin. *Oral Surg*, 41, 430, 1976
8. CHOW, A.W., ROSER, S.M., BRADY, F.A.: Orofacial odontogenic infections. *Ann Intern Med*, 88, 392, 1978
9. BARTLETT, J.G., O'KEEFE, P.: The bacteriology of perimandibular apace infections of dental origin. *J Oral Surg*, 37, 407, 1979
10. KANNANGARA, D.W., THADEPALLI, H., McQUIRTER, J.L.: Bacteriology and treatment of dental infections. *Oral Surg*, 50, 103, 1980
11. ADERHOLD, L., KNOTHER, H., FRANKEL, G.: The bacteriology of dentogenous pyogenic infections. *Oral Surg*, 52, 583, 1981
11. SIMS, W.: The clinical bacteriology of purulent oral infections. *Br J Oral Surg*, 12, 1, 1974
13. LABRIOLA, J.D., MASCARO, J., ALPERT, B.: The microbiologic flora of orofacial abscesses. *J. Oral Maxillofac Surg* 41, 711, 1983
14. LOBOS, M., MOURÃO, F., SERRA, J., AZUL, A.: Infecções odontogénicas. Alguns aspectos microbiológicos. *Stoma*, 1,5,19, 1987
15. MOENNING, J.E., NELSON, C.L., KOHLER, R.B.: The microbiology and chemotherapy of odontogenic infections. *J Oral Maxillofac Surg*, 47, 976, 1989
16. MACDONALD, J.B., SOCRANSKY, S.S., GIBBONS, R.J.: Aspects of the pathogenesis of mixed anaerobic infections of mucous membranes. *J Dent Res* 42, 529, 1963
17. QUAYLE, A.: Bacteroides infections in oral surgery. *J Oral Surg*, 32, 91, 1974
18. SOCRANSKY, S.S., GIBBONS, R.J.: Required role of Bacteroides melaninogenicus in mixed anaerobic infections. *J. Infect Dis*, 115, 247, 1965
19. TAKAZOE, I., TANAKA, M., HOMMA, T.A.: A pathogenic strain of Bacteroides melaninogenicus. *Arch Oral Biol*, 16, 817, 1971
20. GRIFEE, M.B. e COL: Bacteroides melaninogenicus and dental infections: Some questions and some answers. *Oral Surg*, 54, 486, 1982
21. KORNMAN, K.A., LOESCHE, W. J.: The subgingival microbial flora during pregnancy. *J Periodont Res*, 15, 11, 19880
22. SYKES, R.B.: The classification and terminology of

CONTRIBUIÇÃO PARA UMA UTILIZAÇÃO RACIONAL DE AGENTES ANTIMICROBIANOS EM MEDICINA ORAL

- enzymes that hydrolyze beta-lactam antibiotics. *J Infect Dis*, 145, 762, 1983
23. FINEGOLD, S.M.: Antimicrobial therapy of anaerobic infections: A status report. *Hosp Pract*, 14, 71, 1979
 24. HUNT, D.E., KING, T.J., FULLER, G.W.: Antibiotic susceptibility of bacteria isolated from oral infections. *J Oral Surg*, 36, 527, 1978
 25. RIFKIN, G.D. e COL.: Antibiotic-induced colitis: implication of a toxin neutralized by *Clostridium sordellii* antitoxin. *Lancet*, 2, 1103, 1977
 26. SHINN, D.L.S.: Letter to the editor: Metronidazole in acute ulcerative gingivitis, *Lancet*, 1, 1191, 1962
 27. DAVIES, A.H., McFADZEAN, J.A., SQUIRES, S.: Treatment of Vincent's stomatitis with metronidazole, *Br Med J*, 1, 1149, 1964
 28. SCULLY, C.: in *Hospital Dental Surgeons Guide*, pp 116-122, ed. B.D.J., 1985

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Artur Torres Pereira por há 13 anos me ter iniciado no vasto campo da Microbiologia, pelos conhecimentos transmitidos e sobretudo pela demonstração inequívoca de que sem investigação não existe ensino.

Aos meus alunos do 5º ano de Cirurgia Oral da ESMDL por me terem "forçado" a escrever este artigo.

Correspondência e Separatas

António Mano Azul
Escola Superior de Medicina Dentária de Lisboa
Cursos de Formação Profissional
Cidade Universitária
Lisboa