

Alerta à resistência antibiótica em periodontia

*Ricardo Takiy SEKIGUCHI^a, Cassia Tiemi FUKUDA^a, Carla Andreotti DAMANTE^b,
Giorgio DE MICHELI^c, Roberto Fraga Moreira LOTUFO^c*

^a*Pós-graduando, nível Mestrado, Disciplina de Periodontia, Faculdade de Odontologia, USP,
005508-000 São Paulo - SP, Brasil*

^b*Pós-graduando, nível Doutorado, Disciplina de Periodontia, Faculdade de Odontologia, USP,
005508-000 São Paulo - SP, Brasil*

^c*Professores Doutores, Disciplina de Periodontia, Faculdade de Odontologia, USP,
005508-000 São Paulo - SP, Brasil*

Sekiguchi RT, Fukuda CT, Damante CA, De Micheli G, Lotufo RFM. Antibiotic resistance alert in periodontology. Rev Odontol UNESP. 2007; 36(4): 299-304.

Resumo: A maioria das infecções periodontais deve ser tratada por procedimentos mecânicos e/ou cirúrgicos, porém a prescrição de antibióticos ainda é feita de forma exagerada e inadequada. O uso indiscriminado de antibióticos, seja para tratamento de infecção instalada ou para profilaxia, pode resultar na resistência bacteriana a estas drogas. As bactérias periodontais mostram susceptibilidades diferentes aos antibióticos mais prescritos em Periodontia, tais como tetraciclina, amoxicilina e metronidazol. Nos últimos 15 anos, tem sido observado aumento de resistência a estes antibióticos devido ao uso indiscriminado pelos profissionais e também pelos pacientes. Assim, este artigo tem como objetivos discutir os mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos, bem como os fatores que causam seu aumento, apresentar estudos sobre resistência microbiana no Brasil e em outros países e alertar os periodontistas sobre essa ocorrência, enfatizando o uso correto dos antibióticos no tratamento da doença periodontal a fim de aumentar a taxa de sucesso do tratamento de seus pacientes.

Palavras-chave: *Resistência a antibióticos; resistência bacteriana a drogas; agentes antibacterianos; periodontite.*

Abstract: The majority of the periodontal infections have to be treated by mechanical and/or surgical means. Nevertheless, antibiotic prescription is still done in an inadequate and exaggerate way. The indiscriminate use of antibiotics for the treatment of installed infections or for prophylaxis can result in bacterial resistance to these drugs. Periodontal bacteria show different susceptibilities to the most prescribed antibiotics in periodontology (tetracycline, amoxicillin, metronidazole). In the past 15 years, the increase of the resistance to these antibiotics has been observed due to the careless use by professionals and patients. Therefore, this paper has as aims: to discuss the bacterial resistance mechanism to antibiotics as well as the factors that cause its increase; to describe studies on microbial resistance in Brazil and abroad; and to advise periodontists on this occurrence, emphasizing the rationale use of antibiotics in the treatment of periodontal disease in order to increase the success rate on patients' treatment.

Keywords: *Antibiotic resistance; bacterial drug resistance; anti-bacterial agents; periodontitis.*

Introdução

O uso abusivo e errôneo de agentes bacterianos tem levado ao crescente número de microrganismos resistentes a esses medicamentos. A resistência microbiana tem se tornado um problema mundial de âmbito médico, econômico e de saúde pública, embora não atinja todos os países da mesma

maneira¹. Entende-se por resistência bacteriana a drogas, a capacidade herdada ou adquirida que permite que um microrganismo sobreviva na presença de determinado antibiótico. Bactérias resistentes são aquelas que não sofrem influência da droga independentemente de sua concentração².

No Brasil, o uso de remédios em geral, cresce cada vez mais devido aos hábitos de automedicação da população. Tal hábito se deve historicamente à falta de fiscalização e repressão à venda de medicamentos sem prescrição³. Deve-se ainda ao despreparo de alguns profissionais da área de saúde e à dificuldade que a população enfrenta para obter algum tipo de tratamento. A realidade brasileira faz com que seja mais fácil usar o mesmo remédio recomendado a parentes e amigos a enfrentar as longas filas dos hospitais públicos para conseguir uma simples consulta.

Diante do exposto, torna-se preocupante a situação do consumo indevido de medicamentos e alarmante, quando se refere ao uso de antibióticos. No Brasil, o antibiótico é o 14º medicamento mais consumido pelos brasileiros, sendo que os mais vendidos são: Amoxil®, Tetrex®, Bactrim®, Cipro®, Keflex® e Benzetacil®³.

Dados nacionais sobre a determinação dos padrões de susceptibilidade e, conseqüentemente, da resistência bacteriana são escassos. Isso reflete a ausência de dados nacionais sobre o crescente aumento de bactérias resistentes aos antibióticos, principalmente na Odontologia. Portanto, os objetivos deste artigo são: expor dados presentes na literatura nacional e internacional sobre resistência microbiana; alertar os periodontistas sobre o crescente aumento de bactérias resistentes aos antibióticos; e conscientizar sobre o correto uso de antibióticos em Periodontia, diminuindo a participação desta classe profissional no aumento da resistência bacteriana às drogas.

Revisão de literatura

A descoberta da penicilina por Alexander Flemming em 1928 revolucionou a história da medicina. Porém, logo após, descobriu-se que alguns microrganismos eram resistentes a essa substância. O próprio Alexander Flemming, em entrevista à rádio BBC de Londres em 1945, já alertava que “o tratamento seria decepcionante se a penicilina não fosse utilizada em micróbios vulneráveis a ela e se a dose indicada e a duração do tratamento não fossem respeitadas”⁴.

A resistência microbiana às drogas tornou-se um problema de âmbito mundial com distribuição irregular pelos países. Baquero et al.⁵ mostraram que as taxas de resistência de *Streptococcus pneumoniae* à penicilina eram de 25% na França, 45% na Espanha, 3 a 8% na Inglaterra e Alemanha. A prevalência de *Staphylococcus aureus* resistentes à metilicina variou de 0,1% na Dinamarca a 30% na Espanha, França e Itália⁶.

Mecanismos de resistência bacteriana

Os antibióticos podem apresentar diversos mecanismos de ação na bactéria, como inibição da síntese da parede celular (penicilina e cefalosporina), interferência na membrana celular, inibição de síntese protéica (tetraciclina, macrolídeos

e clindamicina) e interferência na síntese de ácido nucléico (nitroimidazóis, quinolonas)⁷.

Entretanto, o fato da bactéria ser ou se tornar resistente a determinado antibiótico é notório. Isso ocorre basicamente devido a três mecanismos de aquisição de resistência antimicrobiana: intrínseca, mutante e por meio de aquisição horizontal de material genético de outra bactéria.

O primeiro mecanismo implica no fato da resistência ser herdada, ou seja, é característica da espécie. Por exemplo, *Eikenella corrodens* é resistente à clindamicina bem como a maioria de *Fusobacterium* sp. é resistente à eritromicina⁸. O segundo mecanismo, a mutação, é raro. Entretanto, a modificação em um único nucleotídeo do DNA bacteriano é capaz de desencadear o processo de resistência. É o que ocorre com a rifampicina, que não deve ser usada isoladamente no tratamento da tuberculose devido ao desenvolvimento rápido de resistência pelos microrganismos, principalmente as micobactérias⁸.

A resistência adquirida devido à aquisição horizontal de material genético de outra bactéria é o terceiro e mais comum mecanismo. A aquisição de material genético pode se dar por transformação (via ambiente), transdução (via bacteriófago) ou conjugação (via plasmídeos - segmentos circulares de DNA)⁸.

Há outros mecanismos mais complexos existentes: a bomba de efluxo, a destruição enzimática, a alteração no alvo da bactéria que reduz a afinidade do receptor e a redução da incorporação ou captação de antibiótico para o interior da bactéria⁸.

O conhecimento dos mecanismos de resistência bacteriana é de extrema importância para a compreensão e a correta medicação.

Fatores que contribuem para a resistência

Os principais fatores que contribuem para a resistência antibiótica são: uso generalizado na agricultura e na medicina veterinária, deficiência na cooperação do paciente, uso desnecessário e aspectos sócio-econômicos em países em desenvolvimento.

O uso de antibióticos na agricultura e na medicina veterinária consome 40% da produção de antibióticos nos EUA. A medicina veterinária consome 20% em tratamentos de animais doentes, enquanto o restante é destinado à promoção do crescimento animal, à prevenção de doenças em um rebanho inteiro ou em pragas na agricultura. Por exemplo, quando uma ave de uma criação apresenta sintomas da infecção por *E. coli*, o antibiótico é adicionado à água de todas. Enquanto a droga pode aniquilar a *E. Coli*, um outro tipo de bactéria, *Campylobacter* sp., pode se tornar resistente. *Campylobacter* sp. é a causa mais comum de diarreia nos Estados Unidos afetando mais de 2 milhões de pessoas por ano, entretanto, não tem efeito algum nas aves⁹.

A cooperação do paciente é fator chave para a problemática da resistência, pois o período ou frequência da ingestão do medicamento é dificilmente controlado pelo profissional. Alguns profissionais receitam sem prescrição e o paciente nesse caso não possui nem o acesso à informação correta. Esses erros na ingestão comprometem a meia-vida do medicamento, podendo resultar na resistência ao antibiótico. Outro aspecto seria o fato do uso desnecessário, que a “Aliança para o Uso Prudente de Antibióticos” (APUA) destaca. Segundo a APUA, 30% dos antibióticos são prescritos desnecessariamente¹⁰.

O que está sendo realizado para controlar a resistência antimicrobiana?

No Canadá, foram realizadas conferências com a finalidade de desenvolver um plano a fim de reduzir o desenvolvimento da resistência antimicrobiana e sua disseminação. Além de palestras educativas, um sistema de acompanhamento foi instituído para determinar a extensão e monitorar o uso de antibióticos¹¹.

Palmer et al.¹² avaliaram o potencial de programas educacionais em alterar os hábitos de prescrição dos profissionais na Inglaterra. Felizmente, houve redução de 42,5% na prescrição durante as primeiras seis semanas do programa. Em contrapartida, vale ressaltar que as prescrições são medidas indiretas do consumo de antibióticos e não medem a taxa de crescimento da resistência, que é multifatorial¹³.

No Brasil, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) iniciou uma campanha em 2003 com o objetivo de controlar a disseminação da resistência microbiana em serviços de saúde no país, por meio do conhecimento do perfil de resistência microbiana e adoção de medidas de prevenção e controle¹⁴.

O mundo globalizado disponibiliza inúmeras páginas na internet (para leigos e profissionais) de centros de combate à resistência antibiótica e campanhas em andamento como *Food and Drug Administration*, EUA (http://www.fda.gov/oc/opacom/hottopics/anti_resist.html); Comitê Canadense de Resistência Antibiótica, Canadá (<http://www.ccar-ccra.com/>); Departamento de Saúde, Inglaterra (<http://www.dh.gov.uk/>); *Japan Offspring Fund*, Japão (<http://www.tabemone.info/>); entre outros.

Resistência antibiótica na periodontia

No campo da Periodontia, há um crescente aumento da resistência dos periodontopatógenos aos antibióticos utilizados no tratamento periodontal, e esse fato não tem recebido a devida atenção¹⁵.

Gaetti-Jardim Jr.¹⁶ avaliou a susceptibilidade de *Fusobacterium* sp. aos antimicrobianos obtidos de 30 pacientes com doença periodontal, 37 indivíduos saudáveis, 30 cuspideiras e 30 seringas triplices. Foram identificados *F. nucleatum*, *F. periodonticum* e *Fusobacterium* sp. Todos

os microrganismos isolados foram resistentes a ampicilina, penicilina G, cefoxitina e eritromicina.

Barbosa et al.¹⁷ avaliaram a presença de enterobactérias e pseudomonas resistentes a antibióticos, presentes em bolsas periodontais numa população brasileira. A presença dessas bactérias nas bolsas pode ser decorrente de contaminação na água de abastecimento, em alimentos e higiene pessoal inadequada. Outra possibilidade se refere ao uso inadequado de antibióticos, ocasionando um supercrescimento dessas espécies na área subgingival. Entre os 80 pacientes examinados, 31,2% apresentaram essas espécies na placa subgingival. Em 14 pacientes, observou-se resistência à amoxicilina associada ao ácido clavulânico, e em 8 pacientes, resistência à doxiciclina.

Kinder et al.¹⁸, em 1986, encontraram uma alta prevalência de *Prevotella* sp., produtora de beta-lactamase, enzima bacteriana indicadora da resistência à penicilina. O mesmo ocorreu num estudo em que 74% dos pacientes com periodontite crônica mostraram resultados positivos para a presença dessa enzima¹⁹. Comparando populações da Espanha e Holanda, foram encontrados significantes níveis de resistência à penicilina, metronidazol, clindamicina e tetraciclina na população espanhola²⁰.

No Reino Unido, a comunidade odontológica é responsável por 7% das prescrições antibióticas realizadas (*Standing Medical Advisory Committee*, 1998). Apesar dos profissionais aprenderem na graduação que a maioria das infecções orais pode ser tratada por via mecânica e/ou cirúrgica sem o uso de antibióticos²², dentistas prescrevem milhões de antibióticos por ano.

Antibióticos prescritos por dentistas são frequentemente utilizados para tratamento de outras infecções não relacionadas com a cavidade bucal. Por exemplo, o metronidazol, prescrito em alguns casos de periodontite agressiva, é usualmente indicado como coadjuvante no tratamento médico de giardíase, amebíase e vaginites. Tal fato pode resultar em futura seleção natural para a resistência antimicrobiana. Adicionalmente, muitos médicos, procurados por pacientes queixando-se de infecções dentais, podem prescrever antibióticos desnecessariamente, quando a intervenção mecânica poderia sanar a queixa²¹.

No *Cardiff Dental Hospital* (Inglaterra), 12% dos pacientes que comparecem ao setor de emergência odontológica já estão sob o uso de antibióticos, prescritos por dentistas clínicos gerais (55%) e médicos (33%). Portanto, a prescrição de antibióticos para infecções dentárias não é exclusividade dos dentistas, outros profissionais realizam tal prescrição, resultando no aumento da seleção natural para a resistência antimicrobiana²².

O uso de antibiótico deve ser feito de maneira racional e, portanto, é necessário ter certo conhecimento sobre o complexo ecossistema que compõe a cavidade bucal. A microbiota da bolsa periodontal pode abrigar cerca de

500 espécies bacterianas diferentes²³, sendo que nem todas são importantes para a progressão da doença periodontal.

Na Periodontia, como em outras especialidades da Odontologia, a obtenção de um antibiograma do paciente é recomendada a fim de que possamos medicá-lo corretamente. Entretanto, na ausência de tempo para adequado tratamento, a prescrição de antimicrobianos é realizada sem investigação criteriosa¹². O profissional opta por proporcionar alívio rápido ao seu paciente em vez de realizar a coleta de amostra bacteriana e aguardar para diagnosticar e tratar a infecção racionalmente. Na última década, os antibióticos comumente prescritos na Periodontia, como a penicilina e a tetraciclina, têm demonstrado nítido aumento na resistência antimicrobiana. A explicação mais plausível seria a crescente eliminação das bactérias susceptíveis e surgimento de bactérias resistentes.

A existência de resistência na microbiota periodontal foi comprovada em dois estudos^{7,24}. Foram coletadas 300 cepas de pacientes portadores de “Periodontite do Adulto” e determinada a sua susceptibilidade a sete antibióticos. Quando comparados, os estudos demonstraram que houve aumento na porcentagem de resistência à tetraciclina (de 18 para 31%) e à amoxicilina (de 13 para 31%) para algumas das bactérias subgingivais coletadas.

Quando e como usar antibióticos na periodontia?

O tratamento antimicrobiano em Periodontia baseia-se na premissa de que microrganismos específicos podem causar doença periodontal e que os agentes antimicrobianos presentes na bolsa periodontal, excedendo a concentração mínima inibitória, poderiam eliminar os patógenos que ali estivessem. A possibilidade de erradicar ou suprimir os periodontopatógenos da boca poderia reduzir o risco de uma recolonização subgingival e de uma futura atividade da doença²⁰.

Portanto, devemos prescrever antibióticos específicos a cada tipo de microorganismo presente na bolsa. Devemos considerar as características do paciente e situações de perda de inserção contínua, apesar da remoção mecânica do biofilme²⁵.

Os benefícios do uso de antibioticoterapia sistêmica para tratamento de doença periodontal crônica são controversos na literatura e ainda não se tem uma posição definida a esse respeito^{26,27}.

Motivos de fracasso da antibioticoterapia

O fracasso geralmente se deve à escolha inadequada do antibiótico, surgimento de microrganismos resistentes, inabilidade de penetração no sítio de infecção e não cooperação do paciente²⁸.

Quando se verifica a necessidade real de receitar um antibiótico, devemos ter em mente algumas dificuldades encontradas na doença periodontal. Por exemplo, algumas bactérias podem penetrar nos tecidos periodontais, as raízes

dentárias podem apresentar irregularidades como concavidades anatômicas, além de sítios extradentários que dificultam o acesso à remoção mecânica do biofilme bacteriano²⁶.

Além disso, existem características inerentes ao biofilme bacteriano como limitação nutricional, taxas de crescimento lentas e barreira física do próprio biofilme que são responsáveis pelo aumento da resistência bacteriana²⁹. Um exemplo interessante que mostra esse fenômeno é a comparação do efeito do metronidazol em *P. gingivalis* planctônicas (em meio de cultura) com a mesma cepa no biofilme bucal. A concentração inibitória mínima para as bactérias do biofilme foi 160 vezes maior que para as planctônicas³⁰.

Vale ressaltar que a concentração de antibiótico final na cavidade bucal pode ser crítica na seleção de bactérias resistentes da microbiota bucal. Por exemplo, a eritromicina não atinge concentração salivar tão elevada como a plasmática^{31,32}. Em contrapartida, a azitromicina apresenta concentração salivar mais elevada^{33,34}.

Por esses motivos, quando a decisão do uso de antibiótico for tomada, a escolha do medicamento e a prescrição correta são fundamentais para que o paciente faça seu uso adequadamente.

Conclusão

A principal regra no uso de antibióticos em Periodontia é realizar o tratamento periodontal convencional e, no caso de insucesso deste, prescrever tais medicamentos.

É imprescindível o aumento da frequência do uso de antibiogramas a fim de que os profissionais obtenham o perfil de susceptibilidade antimicrobiana e não realizem a prescrição de forma aleatória, optando por antibióticos de amplo espectro.

Na impossibilidade de realizar o antibiograma, é recomendável a prescrição de antibióticos com efetividade comprovada na literatura, seguindo a posologia recomendada.

Não obstante, programas de conscientização de prescrição racional antimicrobiana podem ser eficazes. Tais programas fornecem subsídios para aprimoramento de estratégias (receituários, leis, palestras) no combate à resistência, bem como para a análise do impacto delas na transmissão e disseminação da resistência.

Acima de tudo, a educação é vital, inclusive como auxiliar na resolução dessa problemática. Os cursos de graduação e pós-graduação deveriam enfatizar o tópico a fim de reduzir o uso empírico e indiscriminado de antibióticos, a disseminação e o impacto da resistência antibiótica no futuro.

Referências

1. Van Winkelhoff AJ, Herrera Gonzales D, Winkel EG, Delleijm-Kippuw N, Vandenbroucke-Grauls CM, Sanz M. Antimicrobial resistance in the subgingival microflora in patients with adult periodontitis. A comparison

- between The Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol.* 2000;27:79-86.
2. Kleinfelder JW, Muller RF, Lange DE. Antibiotic susceptibility of putative periodontal pathogens in advanced periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 1999;26:347-51.
 3. Neiva P. Estamos tomando remédios demais? *Veja.* 2005;1890.
 4. Flemming A. 1955: Farewell to scientist who discovered penicillin [cited 2006 May]. Available from: http://news.bbc.co.uk/onthisday/hi/dates/stories/march/11/newsid_2538000/2538043.stm
 5. Baquero F, Martinez-Beltran J, Loza E. A review of antibiotic resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 1991;28:31-8.
 6. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveni I. Methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994; 13:50-5.
 7. Walker CB. Selected antimicrobial agents: mechanisms of action, side effects and drug interactions. *Periodontol* 2000. 1996;10:12-28.
 8. Walker CB, Ratliff D, Muller D, Mandell R, Socransky SS. Medium for selective isolation of *Fusobacterium nucleatum* from human periodontal pockets. *J Clin Microbiol.* 1979;10:844-9.
 9. Bren L. Antibiotic resistance from down on the chicken farm. *FDA Consum.* 2001;35(1):10-1.
 10. APUA. APUA: Alliance for the prudent use of antibiotics [cited 2006 May]. Available from: <http://www.tufts.edu/med/apua/>
 11. Haas DA, Epstein JB, Eggert FM. Antimicrobial resistance: dentistry's role. *J Can Dent Assoc.* 1998;64:496-502.
 12. Palmer NO, Martin MV, Pealing R, Ireland RS. Paediatric antibiotic prescribing by general dental practitioners in England. *Int J Paediatr Dent.* 2001;11:242-8.
 13. Heritage J, Wilcox M, Sandoe J. Antimicrobial resistance potencial. *Lancet.* 2001;358(9287):1099-100.
 14. ANVISA. Anvisa apresenta dados sobre a resistência microbiana [citado em Maio 2006]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2007/040507.htm>
 15. 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. I):30-7.
 16. Gaetti-Jardim Junior E. Isolation, identification and antimicrobial susceptibility of oral *Fusobacterium* species from spittoons and air-water syringes. *Rev Odontol Univ São Paulo.* 1997; 11(1):1-4.
 17. Barbosa FCB, Mayer MPA, Saba-Chuifi E, Cai S. Subgingival occurrence and antimicrobial susceptibility of enteric rods and pseudomonads from Brazilian periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol.* 2001;16:306-10.
 18. Kinder SA, Holt SC, Kornman KS. Penicilin resistance in the subgingival microflora associated with adult periodontitis. *J Clin Microbiol.* 1986; 23:1127-33.
 19. Van Wihkelhoff AJ, Winkel EG, Barendregt DS, Dellemlijn-Kippuw N, Stijne A, Van der Velden U. Beta-lactamase producing bacteria in adult periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1997;24:538-43.
 20. Standing Medical Advisory Committee. Sub-Group on Antimicrobial Resistance The Path of Least Resistance. The path of least resistance [cited 2006 May]. Available from: http://www.dh.gov.uk/PublicationsAndStatistics/Publications/PolicyAndGuidance/PolicyAndGuidance/PolicyAndGuidanceArticle/fs/en?CONTENT_ID=4009357&chk=87ei43
 21. Sweeney LC, Dave J, Chambers PA, Heritage J. Antibiotic resistance in general dental practice--a cause for concern? *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:567-76.
 22. Thomas DW, Satterthwaite J, Absi EG. Antibiotic prescription for acute dental conditions in the primary care setting. *Br Dent J.* 1996;181:401-4.
 23. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol.* 2001;183:3770-83.
 24. Walker CB, Pappas JD, Tyler KZ, Cohen S, Gordon JM. Antibiotic susceptibilities of periodontal bacteria. In vitro susceptibilities to eight antimicrobial agents. *J Periodontol.* 1985; 56(11 Suppl):67-74.
 25. Research, Science and Therapy Committee and approved by the Board of Trustees of the American Academy of Periodontology. Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol.* 2004;75:1553-65.
 26. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003;8(1):115-81.
 27. Haffajee AD. Systemic antibiotics: to use or not to use in the treatment of periodontal infections. That is the question. *J Clin Periodontol.* 2006;33:359-61.
 28. Pallasch TJ. Pharmacokinetic principles of antimicrobial therapy. *Periodontol* 2000. 1996;10:5-11.
 29. Handal T, Olsen I. Antimicrobial resistance with focus on oral beta-lactamases. *Eur J Oral Sci.* 2000;108:163-74.
 30. Wright TL, Ellen RP, Lacroix JM, Sinnadurai S, Mittelman MW. Effects of metronidazole on *Porphyromonas gingivalis* biofilms. *J Periodontal Res.* 1997;32:473-7.
 31. Henry J, Turner P, Garland M, Esmieu F. Plasma and salivary concentrations of erythromycin after administration of three different formulations. *Post Grad Med J.* 1980;56(660):707-10.
 32. Ducci M, Scalori V, Del Tacca M, Soldani G, Bernardini C, Grothe E, et al. The pharmacokinetics of two eryth-

- romycin esters in plasma and in saliva following oral administration in humans. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1981;19:494-7.
33. Malizia T, Tejada MR, Ghelardi E, Senesi S, Gabriele M, Giuca MR, et al. Periodontal tissue disposition of azithromycin. *J Periodontol.* 1997;68:1206-9.
34. Blandizzi C, Malizia T, Lupetti A, Pesce D, Gabriele M, Giuca MR, et al. Periodontal tissue disposition of azitromycin in patients affected by chronic inflammatory periodontal diseases. *J Periodontol.* 1999;70:960-6.