
DROGAS ANTIMICROBIANAS SISTÊMICAS INDICADAS NO TRATAMENTO DAS OSTEOMIELITES DO COMPLEXO MAXILO-MANDIBULAR. CONSIDERAÇÕES MICROBIOLÓGICAS ATUAIS

ANTIMICROBIAL ACTION OF FOUR DRUGS FROM THE CEPHALOSPORINE GROUP IN TREATMENT THE ACUTE SUPPURATIVE OSTIOMYELITIS. ATUAL STAGE

*Luzivalter Dias dos SANTOS **
*Marcelo Barbosa CAVALCANTI**
*Paulo A. SPERANCA***
*M.C. ANDRADE****

RESUMO

Os autores estudaram através de testes de sensibilidade aos antimicrobianos a atividade inibitória de quatro drogas pertencentes ao grupo das cefalosporinas (Cefaclor, Cefalexina, Cefazolina, Cefalotina) sobre cepas de *Staphylococcus aureus* e sobre culturas mistas de microorganismos anaeróbios facultativos e microaerófilos, todos armazenados em cultura de estoque, isolados a partir de amostras de exame bacteriológico de tecido ósseo de quadros de osteomielite supurativa aguda. As drogas testadas foram inseridas nas placas testes, sob a forma de discos padronizados para antibiograma de acordo com a técnica descrita por BAUER-KIRB e recomendada pela NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards). A pesquisa em questão teve ainda como proposição avaliar a utilização de novas técnicas de computação gráfica (cartonização/cartoonize) como método auxiliar no diagnóstico microbiológico. Com base nos achados da presente pesquisa, concluiu-se: A Cefalexina, o cefaclor e a cefalotina mostraram-se capazes de inibir o crescimento dos *S. aureus* isolados nos quadros de osteomielite supurativa aguda; os *S. aureus* mostraram-se resistentes à ação inibitória da cefazolina; a cultura mista de microorganismo anaeróbios facultativos se mostrou sensível à ação de todas as cefalosporinas testadas; a cultura mista de microorganismos microaerófilos mostrou sensível à ação da cefazolina, cefaclor e cefalotina e resistente à ação inibitória da cefalexina; o recurso de computação gráfica denominado de cartunização mostrou-se de grande valia como método auxiliar na leitura dos halos de inibição.

UNITERMOS: osteomielite, cefalosporinas, infecções

ABSTRACT

In this work, comparative studies with sensitivity tests were made of the antimicrobial action of four drugs from the cephalosporine group (Cephaclo, Cephalexine, Cephazoline, Cephalotine) on *Staphylococcus aureus* and on mixed cultures of facultative anaerobic and Microaerophilic micro-organisms. Test cultures were stored in a stock culture, and isolated from samples of a bacteriological exam of bone tissue taken from lesions of acute suppurative osteomyelitis. Samples were placed on test plaques, in the form of antibiogram standardized disks, following the method described by BAUER-KIRB and recommended by the NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards). The work also sought to evaluate the use of new computer graphics techniques (Cartoonize) as an auxiliary method for microbiological diagnosis. From the findings, it may be concluded that: Cephalexine, Cephaclo and Cephalotine proved able to inhibit the growth of the *S. aureus* isolated from the acute suppurative osteomyelitis lesions. The *S. aureus* proved resistant to the inhibitory action of Cephazoline. The mixed culture of facultative anaerobic micro-organisms proved sensitive to the action of all the Cephalosporine tested. The mixed culture of facultative anaerobic and microaerophilic micro-organisms proved sensitive to the action of the Cephazoline, Cephaclo and Cephalotine, and resistant to the inhibitory action of Cephalexine. The computer graphics technique of Cartoonize was found to be extremely useful as an auxiliary method of reading the inhibition halos.

UNITERMS: ostiomyelitis, cephalosporine, infections

* Cirurgião Dentista. Estagiário do Laboratório de Microbiologia Experimental da Faculdade de Odontologia de Pernambuco

** Mestre/Doutor em Farmacologia – UNICAMP/SP; Prof. Adjunto Doutor Área de Terapêutica Medicamentosa FOP/UPE; Coordenador do Laboratório de Microbiologia Experimental da Faculdade de Odontologia de Pernambuco;

*** Mestre em Cirurgia FOP/UPE, Profa Assistente Mestre área de Cirurgia e Odontologia para Pacientes Especiais FOC/SCES.

INTRODUÇÃO

Dos processos infecciosos que acometem a região oral e maxilofacial, a infecção odontogênica é a que tem maior frequência. Apesar da alta frequência, a infecção é, surpreendentemente, de baixa morbidade em nosso meio (CORTEZI; 1995).

A osteomielite é uma inflamação de osso e da medula óssea, podendo desenvolver-se nos maxilares em consequência de infecção odontogênica, bem como em várias situações, a doença pode ser aguda a crônica, apresentando curso clínico diferente, dependendo de sua natureza. Tem disseminação difusa pelos espaços medulares. Pode ser bem localizado ou envolver uma grande extensão óssea. Podemos encontrar diferentes tipos de microorganismos, tais como *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus albus*, vários *Streptococcus*, em alguns casos, microorganismo mistos. (NEVILLE, 1998)

A maioria das infecções odontogênicas é de natureza multimicrobiana, no entanto a consulta a literatura especializada mostra a falta de um protocolo específico para tratamento das osteomielites do complexo maxilo-mandibular, e nesse sentido o trabalho realizado por VASCONCELOS (1997) permitiu ratificar essa premissa.

O autor anteriormente citado realizou levantamento, com 23 especialistas em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, inscritos no Conselho Regional de Odontologia de Pernambuco (CRO-PE), sobre o diagnóstico e o tratamento das osteomielites dos maxilares, tendo constatado que: As modalidades de tratamento – clínico e/ou cirúrgico – da osteomielite, são executadas pela maioria dos profissionais entrevistados (90,5%) e que a antibioticoterapia é a terapêutica medicamentosa de escolha.

Segundo KILLEY, KAY, WRIGHT (1970) a penicilina é o agente mais próximo do ideal disponível para o tratamento das osteomielites. Para infecções estafilocócicas resistente à penicilina, o uso de fusinato

sódico (500mg 8/8h) ou cloxacilina (500mg 6/6h) pode ser recomendado, no entanto a prática clínica revela um padrão crescente de resistência microbiana a este princípio ativo.

Surge então os seguintes questionamentos: com o incremento dos quadros de resistência microbiana aos antimicrobianos, em particular aos antibióticos Beta-Lactâmicos e em especial as Penicilinas, as Cefalosporinas podem ser consideradas como uma opção terapêutica viável no tratamento das osteomielites supurativas agudas? As infecções por *Staphylococcus aureus* e as polimicrobianas se mostram sensíveis as Cefalosporinas de primeira geração?

A presente pesquisa teve como proposição estudar, através dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos de quatro antibióticos pertencentes ao grupo das cefalosporinas sobre *Staphylococcus aureus*, e sobre culturas mistas de microorganismos anaeróbios facultativos e microaerófilos (culturas de estoque) isolados de amostras de exame bacteriológico de tecido ósseo de quadros de osteomielite supurativa aguda. O trabalho em questão teve ainda como segunda proposição avaliar a utilização as novas técnicas de computação gráfica (cartonização/cartoonize) como método auxiliar no diagnóstico microbiológico.

METODOLOGIA

Para a realização da parte experimental desta pesquisa, foram utilizadas 03 culturas de microorganismos isolados de tecido ósseo comprometidos com quadros de osteomielite supurativa aguda, sendo uma cultura pura de *Staphylococcus aureus* e duas culturas mistas (pool de microorganismos) de germes anaeróbios facultativos e de microorganismos microaerófilos, ressaltando-se que as todos os inóculos das culturas microbianas utilizadas na presente pesquisa eram culturas de estoque, as quais tiveram como origem a bacterioteca do Laboratório de Microbiologia Experimental da

Faculdade de Odontologia de Pernambuco da Universidade de Pernambuco, tendo-se tomado o cuidado de testar a viabilidade de todas as culturas teste, bem como a pureza da cultura pura de *S. aureus*; após o que o armazenamento das mesmas era feito em tubos de armazenagem contendo sangue desfibrinado e estéril de carneiro (CECON), ficando estes tubos acondicionados em freezer, sendo utilizadas sempre culturas recentes, para que se mantivesse inalterada os padrões virulência microbiana.

Os testes de sensibilidade seguiram a técnica e a padronização de BAUER, KIRBY (1966) e as recomendações do NCCLS - National Committee for Clinical Laboratory Standards. (Performance standards for antimicrobial susceptibility testing), embasados por informações técnicas de autores como KONEMAN, ALLEN, DOWELL Jr (1989), MOURA, et al (1989); OPLUSTIL et al. (2000); MICROBIOLOGY MANUAL MERCK (2000).

Oriundo dos tubos de armazenagem, os inóculos tanto da cultura pura de *S. aureus* como das culturas mistas foram transferidos para a estufa bacteriológica (FANEM) e incubadas a uma temperatura de 37°C por 24 horas; quando então, repicou-se, 01 alçada para tubos estéreis contendo broth (MERCK) com incubação a uma temperatura de 37°C por 24 horas à mesma temperatura. Constatado o crescimento transferiu-se 01 alçada Caldo MÜLLER-HINTON (MERCK), com incubação por um período de 18 horas a 37°C, ajustando-se sempre a turbidez dos inóculos a densidade padrão da Escala de McFarland preconizada para a técnica do antibiograma, quando inoculou-se 0,1 ml de cada cultura mista, através de pipetas automáticas (KACIL) monocal, de duplo estágio com calibração individual de volume, em placas de Petri contendo Ágar MÜLLER-HINTON (MERCK) sendo os inóculos foram espalhados através de movimentos circulares e uniformes na superfície dos meios de cultura com o auxílio de alças de

Drigalski, aguardando-se um período de 5 minutos para a secagem, sendo este tempo recomendado por autores como OPLUSTIL et al (2000).

No que se refere aos antimicrobianos testados, foram utilizados 04 antibióticos pertencentes aos grupo das Cefalosporinas de primeira geração a saber: CEFALEXINA (CFE – 30 µG); CEFAZOLINA (CFZ – 30 µG); CEFACLOR (CFC – 30 µG) e ; CEFALOTINA (CFL – 30 µG) todos inseridos nas placas testes sob a forma de discos padronizados para antibiograma (SENSIBIODISC-CECON) distribuídos de maneira equidistante, visando a obtenção de halos de inibição sem confluência.

A incubação das placas foi realizada em tanto em condições facultativas para a cultura pura de *S. aureus* e para a cultura mista (polimicrobiana) com as culturas mistas em estufa bacteriológica a 37°C por 48-72 horas, como também em condições de microaerofilia (alta concentração de CO₂) usando-se jarras de fecho hermético (PIREX).

Cumpridos os períodos de tempo de incubação, a leitura das placas teste foi realizada por métodos convencionais, utilizando-se para a mensuração dos halos de inibição régua milimetradas (halômetros), sendo os todos os resultados expressos pela média aritmética dos halos de em milímetros, uma vez que para cada cultura foram realizadas 10 repetições em duplicatas.,

A descrição e a análise dos resultados tomaram por base nas recomendações da Sociedade Brasileira de Microbiologia utilizando a TABELA DE INTERPRETAÇÃO DOS HALOS DE INIBIÇÃO, que para as cefalosporinas teriam como valores de referência: halo de inibição > ou igual a 18 mm (sensível); 15 a 17 mm (intermediário); < ou igual a 14 mm (resistente).

A documentação fotográfica foi realizada com uma câmera fotográfica reflexa 35 mm (PRATIKA), acoplada uma lente teleconvert 2x; objetiva convencional e uma lente macro 100, obtendo-se as

fotos originais, realizadas no próprio laboratório de pesquisa do Setor de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Pernambuco de acordo com a padronização descrita pelos autores anteriormente citados. Como método auxiliar de diagnóstico, foram utilizadas técnicas de computação gráfica, sendo o hardware básico utilizado: microcomputador com processador Intel Pentium IV 2 GHz; 256 MB de memória DDR, placa de vídeo aceleradora 64 MB GFORCE 2 MX 100/200 HDs de 15 MB e 5,0 MB, drives de CD-ROM HP 8100i; floppy disk 3 ¼; Monitor Digital Samsung 955 DF, 19 polegadas 0,28 dotpicht, tela plana não entrelaçado; impressora jato de Tinta HP-930c e Scanner CanonScan1220- com conexão Universal Serial Bus- USB. Os SOFTWARES para a análise computadorizada e para a análise dos halos individualizados foram o MGI PHOTOSUITE versão 4.0 do qual foi usado e testado de maneira pioneira o recurso gráfico de cartonização, para leitura dos halos de inibição.

RESULTADOS

Desenvolvida e metodologia proposta, os resultados da presente pesquisa estão expressos na tabela 1, sendo os mesmos expressos pela média dos halos de inibição em milímetros para os 4 antibióticos b-Lactâmicos selecionados, pertencentes ao grupo das cefalosporinas, sendo os mesmos analisados e interpretados quanto a sensibilidade ou resistência da cultura pura (*S. aureus*) como também das culturas mistas (polimicrobianas) e microorganismo anaeróbios facultativos e microaerófilos.

Com base nas condições experimentais da presente pesquisa pode-se concluir que:

Das cefalosporinas de 1ª geração testadas, a cefalexina, o cefaclor e a cefalotina mostraram-se capazes de inibir o crescimento dos *S. aureus* isolados dos quadros de osteomielite supurativa aguda.

Tabela 1 - Média dos halos de inibição em mm do teste de difusão de diferentes Cefalosporinas sobre microrganismos isolados de quadros de osteomielites supurativas agudas, decorridas 72hs de incubação a 37°C.



LEGENDA: (S) – SENSÍVEL / (R) -RESISTENTE

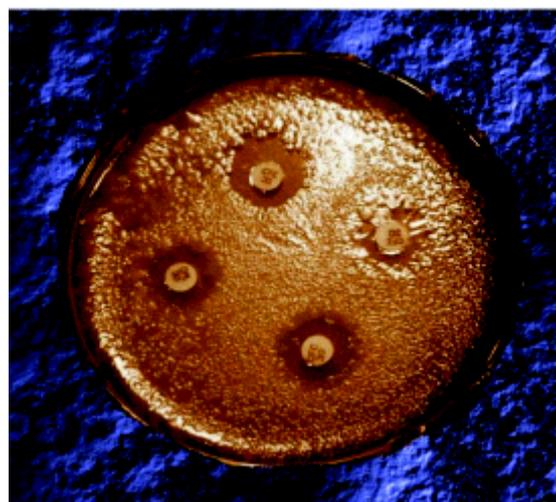


Fig. 1 - Teste de sensibilidade da cultura pura de *S. aureus* isolada de quadros osteomielites supurativas agudas as cefalosporinas de primeira geração realizadas no Agar MÜLLER-HINTON (MERCK) decorridas 48 horas de incubação a 37°C.

Os *S. aureus* mostraram-se resistentes à ação inibitória da cefazolina.

Nem todas as cefalosporinas de 1ª geração mostram efetividade sobre os *S. aureus* nas osteomielites.

A cultura mista de microorganismo anaeróbios facultativos se mostrou sensível à ação de todas as cefalosporinas testadas.

A cultura mista de microorganismos microaerófilos mostrou sensível à ação da cefazolina, cefaclor e cefalotina e resistente à ação inibitória da cefalexina.

O recurso de computação gráfica denominado de cartonização mostrou-se de extrema importância e utilidade como método auxiliar na leitura dos halos de inibição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BAUER, A.W., KIRBY, W.M.N. Antibiotic susceptibility testing by standardized simple disc method. **Am. J. clin. Path.**, n. 45, p. 492-496, 1966
- 2 - CORTEZI, W. Infecção Odontogênica oral e maxilofacial: Diagnóstico - Tratamento - Antibioticoterapia. Rio de Janeiro: Pedro Primeiro, 1995. 226p.
- 3 - KILLEY, H. C.; KAY, L. W. Inflammatory diseases of the jawbones. In Gorlin, R. J.; Goldman, H. M. (eds.): **Thoma's oral pathology**. St. Louis: Mosby, 1970.
- 4 - KONEMAN, ALLEN, DOWELL Jr. **Diagnóstico Microbiológico**. São Paulo: Panamericana. 1989.
- 5 - **Microbiology manual**. Rio de Janeiro: Laboratório Merck, 2000.
- 6 - MOURA, R.A.; WADA, C.S.; PURCHIO, A.; ALMEIDA, T.V. **Técnicos de Laboratório**. 3 ed. São Paulo: Atheneu, 1989
- 7 - NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C. M.; BOUQUOT, J. E. **Patologia oral e maxilofacial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998: 110-118.
- 8 - TOPAZIAN, R.G.; GOLBERG, M. H. **Infecções maxilofaciais e orais**. 3 ed. São Paulo: Ed. Santos, 1997: 251-288.
- 9 - VASCONCELOS, R. J. H. **Avaliação da atuação do cirurgião buço-maxilo facial no diagnóstico e tratamento das osteomielites dos maxilares**. Camaragibe. 1997. [tese mestrado] 87p. – anexos.
- 10 - OPLUSTIL, et al. **Procedimentos básicos em Microbiologia Clínica**. 1a ed. São Paulo: Sarvier, 2000