

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

Bactérias anaeróbias com relevância clínica. Entidades infecciosas associadas, manifestações clínicas e considerações terapêuticas

Anaerobic bacteria with clinical relevance. Related disease entities, typical presentations and therapeutic considerations

/ João Alves¹ / Susana Peres^{1,2}
/ Elsa Gonçalves^{2,3,4} / Kamal Mansinho^{1,5}

¹Serviço de Infecçiology e Medicina Tropical, Hospital de Egas Moniz, CHLO, Lisboa, Portugal;

²Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, Portugal – Assistente Convidada;

³Serviço de Patologia Clínica, Laboratório de Microbiologia Clínica e Biologia Molecular, Hospital de Egas Moniz, CHLO, Lisboa, Portugal;

⁴Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecção e das Resistências aos Antimicrobianos, CHLO, Lisboa, Portugal;

⁵Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Lisboa, Portugal – Professor Auxiliar convidado

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:

João Pedro Vaz Nunes Alves
Rua Mariana de Lencastre, nº17, 1º esquerdo,
1495-096 Algés – Oeiras.
joaovazalves@hotmail.com
+351 914360229

Artigo recebido em
26/06/2017

Artigo aceite para publicação em
13/12/2017

/ Resumo

As bactérias anaeróbias compreendem 99% da microbiota humana, embora, pela sua natureza fastidiosa ou por inadequação metodológica, encerrem uma relevância clínica subvalorizada enquanto fonte etiopatogénica de infeções com ponto de partida em superfícies colonizadas.

A suspeição clínica é a pedra basilar do diagnóstico etiológico, fundamental para se agir em conformidade técnica com o isolamento de um anaeróbio estrito.

Determinadas particularidades clínicas apoiam a etiologia anaeróbia, bem como achados imagiológicos e microbiológicos, dados epidemiológicos e condições locais/sistémicas predisponentes à proliferação de anaeróbios.

Um abscesso de evolução subaguda ou uma sépsis fulminante são apresentações possíveis de infeções por anaeróbios, em extremos opostos de gravidade.

Metastização de doença periodontal; infeções necrotizantes de pele e tecidos moles; empiemas e abscessos pulmonares; infeções intra-abdominais e ginecológicas são entidades classicamente envolvendo anaeróbios participantes da microbiota humana, seguidamente abordadas na presente revisão.

Taxas crescentes de resistência antimicrobiana alargam-se a este grupo de bactérias, com destaque preocupante para a emergência de *Bacteroides* do grupo-*fragilis* multirresistentes. A efetividade antibiótica a longo prazo contra anaeróbios implica, pois, uma identificação microbiológica mais frequente destes agentes, com vista ao acompanhamento de perfis de suscetibilidade e à aplicação de regimes de antibioterapia empírica tendencialmente apropriados.

Taxas crescentes de resistência antimicrobiana alargam-se a este grupo de bactérias, com destaque preocupante para a emergência de *Bacteroides* do grupo-*fragilis* multirresistentes. A efetividade antibiótica a longo prazo contra anaeróbios implica, pois, uma identificação microbiológica mais frequente destes agentes, com vista ao acompanhamento de perfis de suscetibilidade e à aplicação de regimes de antibioterapia empírica tendencialmente apropriados.

Palavras-chave: Anaeróbios; microbiota humana; infeção por anaeróbios

/ Abstract

Despite comprising up to 99% of human microbiota, anaerobic bacteria are given an undervalued clinical relevance as an etiopathogenic source of infections originating from colonized surfaces, for which its fastidious nature and inadequate methodological procedures may contribute.

Clinical suspicion is the cornerstone of this etiological diagnosis, allowing clinicians to act appropriately towards a laboratorial growth of a strict anaerobe. Certain clinical features support an anaerobic etiology, including physical, imaging and microbiological findings, epidemiological data and some local/systemic medical conditions predisposing to anaerobes' proliferation.

Protean manifestations ranging from a subacute abscess to a fulminating sepsis are possible presentations of anaerobic infections. Metastatic periodontal infections; skin and soft tissues necrotizing infections; empyema and lung abscesses; intra-abdominal and gynecologic infections are all clinical entities with a probable anaerobic involvement, which will be approached in the following article.

*Increasing rates of antimicrobial resistance has affected this group of bacteria, mainly featured for the worrying emergence of multiresistant strains of *Bacteroides fragilis* group. The long-term antibiotic effectiveness against anaerobes, therefore implies a more frequent microbiological isolation of these agents, aiming to monitor susceptibility profiles and ultimately targeting a better appropriateness of anti-anaerobic empirical antibiotic regimens.*

Key-words: Anaerobes; microbiota; anaerobic infection

/ Introdução

As bactérias anaeróbias apresentam inegável importância quantitativa, uma vez que constituem 99% da microbiota humana. No entanto, a sua relevância clínica tem sido subvalorizada enquanto fonte etiopatogénica de infeções polimicrobianas contíguas ou com ponto de partida em superfícies anatómicas colonizadas⁽¹⁾. O seu potencial de virulência é variável entre os diversos géneros, sendo de destacar, como os mais frequentemente associados a morbimortalidade infecciosa, os bacilos Gram negativo (*Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp. e *Porphyromonas* spp.) e alguns cocos e bacilos Gram positivo (*Peptostreptococcus* spp., *Finnegoldia* spp., *Actinomyces* spp. e *Clostridium* spp.). A tabela 1 sumariza a classificação microbiológica e taxonómica geral de alguns anaeróbios clinicamente relevantes, conforme previamente revisto⁽²⁾. Abscessos de evolução subaguda, sépsis fulminante ou choque tóxico são apresentações clássicas das infeções por anaeróbios, de gravidade muito distinta. O conhecimento da flora anaeróbia prevalente em cada local anatómico, propriedades fisiopatológicas particulares, manifestações clínicas clássicas e perfis de suscetibilidade antimicrobiana garantem uma abordagem

diagnóstica e terapêutica ajustada e eficaz, numa área frequentemente negligenciada da patologia infecciosa comunitária e nosocomial⁽³⁾.

/ Pistas clínicas para o diagnóstico

A tabela 2 resume alguns indícios clínicos da presença de, pelo menos, uma flora bacteriana mista, incluindo anaeróbios estritos, que devem orientar o diagnóstico microbiológico no sentido de identificação de um provável anaeróbio patogénico⁽⁴⁾. As infeções em contiguidade com uma superfície corporal com elevada carga de microbiota (pele, cavidade oral, trato digestivo, respiratório alto ou genitourinário...) devem sempre levantar a suspeita de infeção polimicrobiana com envolvimento de bactérias anaeróbias.

As particularidades clínicas a seguir enumeradas apoiam a etiologia anaeróbia: infeção necrotizante ou gangrenosa; crepitação à palpação; odor pútrido; presença de abscesso; presença de grânulos de enxofre macroscópicos; tromboflebite séptica originada em cateter vascular; entre outros. A ausência de crescimento cultural em meios oxigenados, apesar de um exame direto francamente positivo, demonstra a natureza fastidiosa destes agentes.

TABELA 1 – CLASSIFICAÇÃO MICROBIOLÓGICA E TAXONÓMICA GERAL DE ALGUMAS BACTÉRIAS ANAERÓBIAS CLINICAMENTE RELEVANTES

EXAME DIRETO	MORFOLOGIA	ESPÉCIE	FILO
Gram negativo	Bacilos	<i>Bacteroides</i> grupo <i>fragilis</i> <i>Bacteroides</i> grupo não- <i>fragilis</i>	Bacteroidetes
		<i>Porphyromonas gengivalis</i> <i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	
		<i>Prevotella intermedia</i> <i>Prevotella melaninogenica</i> <i>Prevotella oralis</i> <i>Prevotella bivia</i> <i>Prevotella disiens</i>	
	Fusifformes	<i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Fusobacterium necrophorum</i> <i>Fusobacterium mortiferum</i>	Fusobacter
	Cocos	<i>Veilonella</i> spp.	Firmicutes
Gram positivo	Bacilos Não esporulados	<i>Lactobacillus</i> spp.	Firmicutes
		<i>Bifidobacterium</i> spp.	
		<i>Eubacterium</i> spp.	
	Bacilos Esporulados	<i>Actinomyces israelii</i> <i>Actinomyces gerencseriae</i> <i>Actinomyces meyeri</i>	Actinobacteria
		<i>Propionibacterium acnes</i>	
	Cocos	<i>Clostridium perfringens</i> <i>Clostridium novy</i> <i>Clostridium histolyticum</i> <i>Clostridium septicum</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium botulinum</i> <i>Clostridium tetani</i>	Firmicutes
	Cocos	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Finegoldia magna</i> <i>Parvimonas micra</i> <i>Peptoniphilus harei</i> <i>Anaerococcus</i> spp.	Firmicutes

Várias condições médico-cirúrgicas, localizadas ou sistêmicas, que alterem o potencial de oxigenação dos tecidos (tabela 3), favorecem o desenvolvimento de um foco infeccioso com multiplicação de anaeróbios estritos ou agentes microaerofílicos. Por outro lado, alguns antibióticos (aminoglicosídeos, trimetopim-sulfametoxazol e algumas quinolonas) são intrinsecamente ineficazes contra determinados géneros de anaeróbios patogénicos, pelo que a sua utilização recente pode selecionar uma proliferação oportunista dos mesmos.

/ Principais entidades clínicas

Os estudos de prevalência revelam uma elevada percentagem de isolamento de anaeróbios em entidades clínicas em relação anatómica com a flora microbiana endógena ou exógena (neste último caso, por inoculação direta, por exemplo, após mordedura humana ou animal). Um processo patológico de localização mais profunda, associa-se habitualmente a disseminação a partir de outro foco de infeção/colonização subjacente⁽⁵⁾, tendo, caracteristicamente, uma evolução mais indolente e/ou natureza crónica, sendo disso exemplo os

TABELA 2 – PISTAS PARA O DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE INFEÇÃO POR ANAERÓBIOS

ACHADOS NO EXAME FÍSICO E IMAGIOLÓGICO
Localização do foco infeccioso em contiguidade ou próximo de superfície mucosa ou cutânea.
Exsudado ou lesão com odor pútrido ¹
Infeção necrotizante ou gangrena.
Lesão flutuante / evidência de abscesso.
Sensação de crepitação /enfisema subcutâneo ou intramucoso.
Tromboflebite séptica.
ACHADOS MICROBIOLÓGICOS
Exsudado com grânulo de enxofre. ²
Exsudado de coloração escura e/ou que fluoresce à incidência de luz ultravioleta. ³
Não crescimento em meios de cultura em aerobiose, apesar de exame direto positivo.
EVENTOS DE RISCO
Condição clínica predisponente. ⁴
Antibioterapia prévia sem atividade antianaeróbios. ⁵
Infeção após mordedura humana ou animal.

¹ Cadaverina e putrescina são aminas orgânicas muito voláteis, produtos finais do metabolismo de alguns anaeróbios e que conferem um odor desagradável e pútrido ao exsudado da infeção por estes agentes.

² Particularidade do género *Actinomyces*.

³ Particularidade de algumas espécies de *Prevotella* e *Porphyromonas*.

⁴ Ver tabela 3.

⁵ Aminoglicosídeos, ciprofloxacina, levofloxacina, trimetropim-sulfametoxazol.

abscessos piogénicos ou a actinomicose. A tabela 4 lista algumas entidades clínicas que devem levantar a hipótese de envolvimento de bactérias anaeróbias⁽⁶⁾. Algumas destas serão resumidamente abordadas de seguida.

Doença periodontal e infeções associadas

As doenças periodontais caracterizam-se pela inflamação, localizada ou generalizada, do tecido gengival adjacente às peças dentárias, de evolução variável e habitualmente persistente, com ou sem acumulação de placa bacteriana calcificada. A classificação de 1999 da *American Academy of Periodontology*⁽⁷⁾ distingue: gengivite, periodontite crónica, periodontite agressiva, periodontite secundária a doença sistémica, gengivite/periodontite ulcerativa necrotizante e abscesso periodontal.

TABELA 3 – CONDIÇÕES CLÍNICAS QUE PREDISPÕEM A INFEÇÃO POR ANAERÓBIOS

CONDIÇÕES LOCALIZADAS – REDUÇÃO LOCAL DA TENSÃO DE OXIGÉNIO
Traumatismo / esfacelamento tecidual com anóxia a jusante.
Doença arterial periférica.
Insuficiência vascular.
Corpo estranho compressivo / obstrutivo.
Queimadura cutânea / mucosa.
Úlcera cutânea crónica (venosa ou de pressão).
Mordedura animal com secção vascular.
Cirurgia (estomatológica, gastrointestinal, urogenital, obstétrica).
Neoplasia obstrutiva ou com áreas de necrose.
CONDIÇÕES SISTÉMICAS
Diabetes mellitus.
Doença vascular do colagénio.
Imunossupressão / imunomodulação iatrogénica.
Hipogamaglobulinemia.
Neutropenia.
Asplenia / hiposplenia funcional.
Doença maligna (hematológica, cólon, útero, pulmão).
Doença diverticular do cólon.
Periodontite crónica.

Múltiplos estudos microbiológicos do biofilme dentário indicam a presença de uma flora complexa predominantemente anaeróbia. A maioria das doenças periodontais são infeções anaeróbias crónicas, decorrentes e perpetuadas por má higiene dentária. Em média, 10 a 15 espécies diferentes de anaeróbios podem ser isolados a partir de um processo infeccioso odontogénico. Estudos duplamente cegos defendem a eficácia da antibioterapia de curta duração com metronidazol no controlo da infeção periodontal⁽⁸⁾.

Prevotella spp., *Porphyromonas* spp., *Bacteroides* do grupo não-*fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Actinomyces* spp. e *Peptostreptococcus* spp. são intervenientes comuns. A extensão locorregional e a disseminação hematogénica são complicações possíveis. A primeira pode manifestar-se com celulite da face, exacerbação aguda de sinusite crónica ou abscesso periamigdalino

TABELA 4 – LISTA DE ALGUMAS ENTIDADES CLÍNICAS NAS QUAIS PARTICIPAM FREQUENTEMENTE BACTÉRIAS ANAERÓBIAS

SISTEMA RESPIRATÓRIO	CABEÇA E PESCOÇO
Abcesso pulmonar	Abcesso cerebral
Actinomicose pulmonar	Actinomicose cervicofacial
Empiema pleural	Abcesso peri-amigdalino
Pneumonia de aspiração	Abcesso retro ou laterofaríngeo
Pneumonia necrotizante	Angina de Ludwig
SISTEMA GASTROINTESTINAL	Empiema subdural
Abcesso hepático piogénico	Endoftalmite, panoftalmite
Abcesso intra-abdominal	Estomatite de Vincent
Apendicite aguda gangrenosa	Infeção odontogénica
Infeção pós-cirurgia gastrointestinal	Mastoidite
Peritonite secundária ou terciária	Otite média crónica
	Periodontite aguda
	Síndrome de Lemière
	Sinusite crónica
SISTEMA GENITOURINÁRIO	PELE E SISTEMA MÚSCULOESQUELÉTICO
Abcesso tubo-ovárico	<i>Acne vulgaris, Acne conglobata</i>
Actinomicose pélvica	Celulite
Endometrite	Fasceite necrotizante
Infeção pós-cirurgia geniturinária	Gangrena gasosa
Salpingite	Infeção após mordedura
INFEÇÕES TOXIGÉNICAS	Infeção de úlcera venosa ou de pressão
Colite pseudomembranosa	Mionecrose
Botulismo	Osteomielite crónica
Tétano	

(este último frequentemente por *Fusobacterium necrophorum* ou *Prevotella melaninogenica*). A síndrome de Lemière, também denominada por sépsis pós-anginosa ou necrobacilose, consiste numa tromboflebite séptica da veia jugular interna, contígua a um processo supurativo parafaríngeo, geralmente causado por *Fusobacterium necrophorum*, que se complica classicamente com a formação de abscessos pulmonares metastáticos⁽⁹⁾. *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. e *Clostridium* spp. são potenciais agentes etiológicos da angina de Ludwig, uma condição grave que se caracteriza pela extensão bilateral de um processo odontológico para os espaços sublingual, submandibular ou perilaríngeo⁽¹⁰⁾, podendo culminar na morte por asfixia, com risco aumentado em portadores de *piercings* linguais ou periorais⁽¹¹⁾. A estomatite de Vincent é outra complicação grave da doença periodontal, que envolve frequentemente estirpes de *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp. e espiroquetas, tratando-se de uma gengivite ulcerativa necrotizante aguda, hemorrágica e muito dolorosa⁽¹²⁾. Abscessos cerebrais, otite média crónica, mastoidite, abscessos intratorácicos,

mediastinite e endocardite subaguda são entidades que podem suceder-se a uma infeção na cavidade oral com participação de anaeróbios, especialmente em indivíduos com periodontite crónica⁽⁵⁾.

Infeções necrotizantes de pele e tecidos moles

As infeções necrotizantes são o paradigma clínico das infeções da pele e tecidos moles por anaeróbios. Nos EUA a incidência estimada é de 0,4 casos/1000 habitantes/ano⁽¹³⁾. Fasceite necrotizante, mionecrose ou gangrena gasosa são apresentações clínicas possíveis deste tipo de infeção, cuja etiopatogenia não se esgota nos anaeróbios estritos. O *Streptococcus pyogenes* é, na verdade, o agente mais frequentemente implicado. *Aeromonas hydrophila*, *Vibrio vulnificus* e *Staphylococcus aureus* são também agentes de infeção cutânea necrotizante. Dos anaeróbios estritos, destacam-se cocos Gram positivo (em particular *Peptostreptococcus* spp), bem como *Clostridium* spp.⁽¹⁴⁾. Os *Clostridia* são agentes ubíquos e colonizam em grande proporção a mucosa intestinal e geniturinária humana, pelo que o traumatismo transmucoso destes sistemas, especialmente se existe interrupção do aporte sanguíneo de um tecido, pode evoluir para infeção gangrenosa visceral com repercussão sistémica grave e choque tóxico associado⁽⁵⁾.

A colonização de feridas por agentes potencialmente necrotizantes é frequente. Cerca de 10% de lesões traumáticas decorrentes de acidente de viação apresentam contaminação por esporos de *Clostridium perfringens*, embora a evolução para doença invasiva seja relativamente incomum. Na tabela 2, discriminam-se fatores de risco para infeção necrotizante por agente anaeróbio^(3,5,15).

A mionecrose por clostrídeo é mais frequentemente causada por *C. perfringens*, *C. novyi*, *C. histolyticum* e *C. septicum*. O primeiro tem geralmente ponto de partida em lesão traumática aberta, enquanto que *C. septicum* pode causar gangrena gasosa espontânea, de disseminação hematogénica a partir do trato intestinal, em doentes neutropénicos ou com neoplasia gastrointestinal oculta. As histotoxinas produzidas geram um processo infeccioso subcutâneo muito invasivo e de evolução em poucas horas. Dor excruciante, persistente e desproporcional aos achados físicos é o sintoma mais precoce. Empastamento, palidez, anestesia cutânea por lesão de estruturas nervosas, exantema equimótico ou purpúrico, bolhas sero-hemáticas, crepitação subcutânea e, finalmente, necrose tecidual é a cadência de apresentação clássica e fulminante. A sintomatologia de toxicidade sistémica é a norma, culminando em síndrome de choque tóxico, com falência multiorgânica. A descarga predominantemente serosa que drena a partir da margem da mionecrose em expansão é o melhor produto biológico a ser colhido e processado, permitindo a identificação dos bacilos Gram positivo formadores de esporos. Suporte em unidade de cuidados intensivos, desbridamento cirúrgico e antibioterapia inibidora da produção de toxinas são absolutamente necessários na gestão integrada destas infeções⁽¹⁵⁾.

Empiemas e abscessos pulmonares

A depressão do estado de consciência e a disfunção do reflexo de deglutição e tosse aumentam o risco de aspiração de secreções orofaríngeas e, conseqüentemente, a ocorrência de infecções pleuropulmonares causadas por anaeróbios colonizantes da cavidade oral. *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. e *Peptostreptococcus* spp. são organismos potencialmente implicados em entidades como a pneumonia de aspiração, pneumonia necrotizante, abscessos pulmonares e empiema pleural⁽⁶⁾. Estas desenvolvem-se, em média, 8 a 14 dias após o evento de aspiração⁽¹⁶⁾. Na década de 50, foi estabelecida a associação de pneumonias necrotizantes e abscessos pulmonares com a realização de cirurgias estomatológicas e amigdalectomias na posição sentada, tendo esta prática sido corrigida para o decúbito dorsal, com conseqüente diminuição da incidência destas situações⁽¹⁷⁾. A doença periodontal agressiva avançada, pela elevada densidade de anaeróbios nos sulcos gengivais, é o principal fator preditivo de infecção pulmonar metastática por anaeróbios em doentes de risco⁽³⁾. *Peptostreptococcus* spp. e outros cocos Gram positivo, como a *Fingoldia magna*, são os anaeróbios estritos mais frequentemente isolados (10–20%) em infecções pleuroparenquimatosas. O diagnóstico diferencial deve incluir outros agentes necrotizantes supurativos, não anaeróbios estritos, como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Burkholderia cepacia*, *Pasteurella multocida*, *Rhodococcus*, *Nocardia*, micobactérias, *Entamoeba histolytica* e fungos⁽⁵⁾.

A pneumonia de aspiração tem tipicamente uma evolução lenta, com sintomatologia arrastada e manifestações consumptivas concomitantes. A pneumonia necrotizante caracteriza-se pelo desenvolvimento de múltiplos microabscessos, geralmente com menos de 2 cm, em áreas contíguas do parênquima pulmonar. No empiema pleural existe conteúdo purulento na cavidade pleural, geralmente secundário a infecção prolongada do parênquima pulmonar contíguo por anaeróbios. Os abscessos pulmonares primários têm origem em aspiração orofaríngea, com etiologia polimicrobiana, sendo isoladas bactérias anaeróbias em >90% dos casos (três a quatro espécies em média). As porções pendentes do lobo superior direito são as mais frequentemente afetadas. Na evolução para a cronicidade, a expectoração torna-se pútrida em 80% dos indivíduos. A taxa de letalidade é de 2 a 5 %, podendo alcançar os 65% em situações complicadas (pós-obstrução neoplásica, imunossupressão e aquisição nosocomial). Os abscessos primários são muito raros em indivíduos anodônticos, obrigando ao rastreio ativo de uma causa secundária para o abscesso, como o carcinoma broncogénico^(5, 16-19).

O diagnóstico microbiológico completo deste tipo de infecções é difícil. As técnicas de colheita devem prevenir a contaminação das amostras pela flora orofaríngea e o contato das mesmas com o ar. O tratamento é prolongado, recomendando-se no mínimo 6 a 8 semanas de antibioterapia no caso de abscessos pulmonares ou empiemas⁽¹⁶⁾.

Infeções intra-abdominais

A microbiota intestinal contabiliza até 100 triliões de microorganismos, com rácio anaeróbios/aeróbios de 1000:1⁽⁶⁾. Uma solução de continuidade desta mucosa tem enorme potencial de translocação de agentes bacterianos intraluminais para a cavidade peritoneal ou corrente sanguínea. Esta pode ocorrer na perfuração intestinal, isquémia mesentérica, oclusão intestinal com gangrena, cirurgia intra-abdominal, neoplasia, doença inflamatória intestinal, apendicite, colescistite, pancreatite e diverticulite⁽²⁰⁾.

O abscesso piogénico é o paradigma fisiopatológico da infecção intra-abdominal, sendo os *Bacteroides* do grupo-*fragilis* agentes indutores da formação de abscessos por excelência, com alta densidade intraluminal. O conteúdo de um abscesso intra-abdominal é invariavelmente polimicrobiano, estando bem documentada a sinergia etiopatogénica entre *Bacteroides fragilis* e *Escherichia coli*. Pelo menos oito polissacarídeos capsulares constituintes de *Bacteroides fragilis* foram descritos (A – H) e a sua interação com o sistema imunitário inato e adaptativo explicam a sua natureza indutora do desenvolvimento de abscessos. Para além de propriedades imunogénicas bem descritas⁽²¹⁾, o polissacarídeo capsular A (PSA) modula a adesão de *Bacteroides* às células mesoteliais que delimitam o peritoneu, criando um nicho bacteriano local a partir do qual se desenvolve o abscesso^(22,23).

As bacteriemias por anaeróbios com ponto de partida abdominal estão bem documentadas. O lipopolissacarídeo de *Bacteroides fragilis* é pouco imunogénico, cursando com sepsis menos graves, em comparação com a induzida por aeróbios Gram negativo entéricos^(5,24). A disseminação hematogénica de *Bacteroides fragilis* com origem intestinal é possível, estando documentados casos de artrite séptica e espondilodiscite por *Bacteroides fragilis*^(25,26,27). Focos metastáticos no SNC são extremamente raros, surgindo em situações de risco, nomeadamente em doentes imunodeprimidos e na presença de derivações ventriculoperitoneais. A endocardite por *Bacteroides fragilis* é também rara, mas é o agente anaeróbio estrito mais frequentemente implicado, causando vegetações de grandes dimensões, não dependentes de cardiopatia valvular subjacente e com elevada propensão para a emissão de êmbolos sépticos⁽²⁸⁾. A letalidade da bacteriemia por *Bacteroides* spp. varia consoante a espécie. Algumas séries apontam para taxas de letalidade próximas de 100% na bacteriemia não tratada por *B. thetaiotaomicron*⁽⁵⁾.

As bacteriemias por *Clostridium septicum* e *Clostridium tertium* com ponto de partida abdominal, na ausência de traumatismo abdominal major, correlacionam-se com neoplasia gastrointestinal ou hematológica subjacente^(29,30), assim como as bacteriemias por *Bacteroides* do grupo-*fragilis*, *Fusobacterium* spp. ou *Prevotella* spp..

Infeções ginecológicas

As infeções genitais femininas incluem a vulvovaginite *não supurativa*, infeções vulvovaginais supurativas (abscessos das glândulas de Bartholin e de Skene, infeção de quistos de inclusão labiais, furunculoses e hidradenites), endometrite, salpingite, doença inflamatória pélvica (DIP), abscessos tubo-ováricos e pélvicos⁽³⁾. A abordagem fisiopatológica detalhada destas entidades infecciosas ultrapassa o objetivo desta revisão, mas importa compreender que, para qualquer foco anatómico ginecológico, o envolvimento de anaeróbios da microbiota vaginal é muito provável.

Os anaeróbios estritos são particularmente comuns em focos não oxigenados (abscessos pélvicos, salpingites, DIP), sendo comumente isolados *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*, *Veillonella* spp. e *Peptostreptococcus anaerobius*. *Bacteroides* do grupo-*fragilis* são menos comuns, mas podem ter um papel etiopatogénico importante em infeções na primeira metade do ciclo menstrual, no período pós-parto, na coexistência de malignidade pélvica ou na mulher imunodeprimida. A coinfeção por aeróbios é a regra, nomeadamente por *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus agalactiae* e *Enterococcus* spp.⁽³⁾.

A vaginose bacteriana é uma vulvovaginite inespecífica, caracterizada por uma disbiose da microbiota vaginal em detrimento de *Lactobacili*: as densidades de *Gardnerella vaginalis* e agentes anaeróbios (*P. disiens*, *P. bivia* e *Peptostreptococcus* spp.) aumentam 100 a 1000 vezes, sendo apontada por alguns autores como fator de risco para DIP aguda, embora a sua correlação independente ainda não esteja completamente estabelecida^(31,32).

As infeções vulvovaginais supurativas mistas obrigam a drenagem cirúrgica, sendo a antibioterapia uma estratégia secundária. Em doentes de risco (por ex. imunodepressão iatrogénica, diabetes mellitus), pode ocorrer extensão para tecidos perineais profundos, com fascíte extensa e eventual gangrena de Fournier^(33,34).

A endometrite e piometrite ocorrem em casos de obstrução do canal cervical. Independentemente da causa, a prevalência de anaeróbios é elevada, chegando aos 75%^(3,35), prevalecendo o isolamento de *Peptostreptococcus* spp. e *Bacteroides* spp.

A salpingite e DIP agudas são habitualmente desencadeadas por infeção sexualmente transmitida, gonocócica ou não gonocócica, com invasão secundária por agentes anaeróbios e aeróbios da microbiota vaginal. *Neisseria gonorrhoeae*, *Peptostreptococcus* spp. e *Bacteroides* spp. são frequentemente isolados por culdocentese em doentes com DIP, podendo ter um papel etiopatogénico sinérgico^(3,36). Existem critérios clínicos bem definidos para o diagnóstico de DIP⁽³⁷⁾. A inacessibilidade das estruturas envolvidas e a fácil contaminação pela flora vaginal não patogénica, dificultam o diagnóstico microbiológico. Técnicas de colheita por colposcopia, culdocentese ou laparoscopia aumentam a especificidade do exame cultural. O limiar para suspeição de DIP e início de antibioterapia empírica deve ser baixo.

A cobertura de anaeróbios, aeróbios entéricos e agentes sexualmente transmissíveis é fundamental. O tratamento precoce, durante 14 dias⁽³⁶⁾, previne complicações como peritonite, sépsis e diminui a incidência de infertilidade sequelar. A actinomicose pélvica implica tempos de antibioterapia muito mais prolongados e deve ser excluída em mulheres com abscesso pélvico, portadoras de dispositivos intrauterinos⁽³⁸⁾.

/ Tratamento farmacológico

A subvalorização clínica, as exigências laboratoriais e o crescimento lento em cultura concorrem para a identificação pouco frequente de anaeróbios. A mesma pressão seletiva antibiótica sofrida por aeróbios e anaeróbios facultativos é aplicada sobre anaeróbios estritos, embora a realização de testes de sensibilidade antimicrobiana a estes agentes seja excepcional e, portanto, com menos oportunidades de adequação terapêutica visando a prevenção da seleção de resistências. Vários estudos comprovam um aumento da resistência aos antimicrobianos também por anaeróbios estritos^(39,40).

Em todas as entidades supradescritas, devem considerar-se os seguintes pontos na escolha de um regime antimicrobiano apropriado: cobertura de aeróbios e anaeróbios; constituição da microbiota contígua ao local da infeção; resultados do exame direto; conhecimento de padrões de resistência a antibióticos; penetração em abscessos; penetração em órgãos compartimentalizados; perfil farmacodinâmico/farmacocinético; toxicidade e comorbilidades subjacentes. O controlo do foco infeccioso (drenagem de abscessos, desbridamento de tecido necrótico, desobstrução de compartimento) é prioritário e complementar à antibioterapia^(39,40).

A tabela 5 apresenta uma categorização possível e sumária da atividade anti-anaeróbia de diferentes classes de antibióticos. Carbapenemos, metronidazol, associação de β -lactâmico com inibidor de β -lactamase e cloranfenicol são quase sempre eficazes. Clindamicina e cefamicinas são também geralmente eficazes. Penicilina G ou V, aminopenicilinas, cefalosporinas, tetraciclina de 1ª geração, tigeciclina, glico/lipopéptidos, quinolonas e macrólidos têm cobertura variável consoante as estirpes. Aminoglicosídeos, sulfametoxazol-trimetropim e aztreonam apresentam resistência intrínseca.

Nas infeções intra-abdominais a preocupação com a resistência antimicrobiana reveste-se de especial importância pela incidência elevada e crescente de produção de β -lactamases por anaeróbios Gram negativo (*Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp. e especialmente *Bacteroides* spp.). Atualmente, a resistência de *Bacteroides* grupo-*fragilis* às penicilinas e aminopenicilinas é a regra (>97%), não estando recomendadas empiricamente em infeções intra-abdominais. As cefalosporinas também não são fármacos seguros, pela sua baixa afinidade a proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs) tipo 3 de *Bacteroides fragilis*, para além da

TABELA 5 – ATIVIDADE RELATIVA DE DIFERENTES ANTIBIÓTICOS CONTRA ANAERÓBIOS ESTRITOS

QUASE SEMPRE EFICAZES
<i>Carbapenemos.</i>
<i>Metronidazol.</i>
β -lactâmico + inibidor de β -lactamase.
<i>Cloranfenicol.</i>
GERALMENTE EFICAZES
<i>Clindamicina.</i>
<i>Cefamicinas (cefoxitina, cefotetan).</i>
<i>Moxifloxacina.</i>
ATIVIDADE VARIÁVEL ENTRE ESPÉCIES
<i>Penicilina G ou V.</i>
<i>Aminopenicilinas.</i>
<i>Cefalosporinas.</i>
<i>Tetracilinas de 1ª geração.</i>
<i>Tigeciclina.</i>
<i>Glico/lipopéptidos.</i>
<i>Macrólidos.</i>
INATIVIDADE INTRÍNSECA
<i>Aminoglicosídeos.</i>
<i>Trimetropim-sulfametoxazol.</i>
<i>Ciprofloxacina e Levofloxacina.</i>
<i>Aztreonam.</i>

produção de cefalosporinas por estes agentes. As cefamicinas – cefoxitina e cefotetan (cefalosporinas de 2ª geração) – destacam-se das restantes cefalosporinas da 1ª à 5ª geração enquanto detentoras de atividade anti-anaeróbios, embora devam ser usadas com prudência em infeções intra-abdominais graves, pela emergência crescente de resistência de *Bacteroides* spp. também a estes agentes. As tetracilinas também não são apropriadas para a cobertura empírica de *Bacteroides* spp., pois a resistência alcança os 90%. Quanto à clindamicina, as taxas de resistência estimam-se entre os 5 e 44%, não sendo, pois, uma opção apropriada numa infeção intra-abdominal. Ciprofloxacina e levofloxacina são ineficazes em 50% das estirpes de *Bacteroides* spp., o mesmo não se verificando com a moxifloxacina, com atividade melhorada contra anaeróbios, ainda que estudos *in vitro* demonstrem um efeito apenas bacteriostático e evidência crescente de resistência dos *Bacteroides fragilis* e não-*fragilis* a este antibiótico. O metronidazol

tem sido altamente eficaz contra todos os anaeróbios Gram negativo nos últimos 50 anos, relativamente bem tolerado e com boa penetração em abscessos. Segundo estudos recentes, as taxas de resistência de anaeróbios Gram negativo permanecem baixas, entre de 1 a 2%^(41,42). A resistência dos anaeróbios ao metronidazol é atribuída a genes *nim*, que codificam redutases que impedem a conversão intrabacteriana do metronidazol à sua forma ativa⁽⁴²⁾. Este antibiótico não deve nunca ser usado em monoterapia, dado não assegurar cobertura para aeróbios ou anaeróbios facultativos que estejam em sinergismo etiopatogénico com anaeróbios estritos no foco infeccioso, nem tão pouco é eficaz contra muitos anaeróbios Gram positivo^(5,41,42). Regimes apropriados numa infeção intra-abdominal poderão assim incluir um β -lactâmico com inibidor de β -lactamases, um carbapenemo, moxifloxacina ou tigeciclina. O metronidazol deve ser utilizado sempre em associação com agente eficaz contra coliformes facultativos (ciprofloxacina ou cefalosporina de 2ª ou 3ª geração)⁽⁵⁾.

As mesmas orientações regem o tratamento empírico de infeções da cavidade oral ou complicações infecciosas contíguas ou metastáticas em contexto de periodontite crónica. Casos descritos na literatura alertam para a emergência de estirpes de *Prevotella* spp. e *Fusobacterium* spp. resistentes a carbapenemos⁽⁴³⁾.

No que concerne a infeções necrotizantes da pele e tecidos moles, o seu potencial de evolução devastadora impede a uma articulação expedita entre clínico, microbiologista e cirurgião, com vista a exploração e desbridamento cirúrgico urgentes, colheita apropriada de amostras e estratégia farmacológica concomitante com antibioterapia e suporte de órgão. A terapêutica adjuvante com oxigénio hiperbárico é discutível: os seus defensores advogam que esta mitiga a progressão da área de necrose, mantém a viabilidade de tecidos limitrofes ao foco em expansão e reduz o número de desbridamentos cirúrgicos. Segundo as últimas recomendações da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) a oxigenioterapia hiperbárica não está recomendada, alegando-se um benefício não comprovado na prática clínica, podendo condicionar o atraso de desbridamentos e de intervenções emergentes de ressuscitação e suporte de órgão⁽¹⁵⁾. A antibioterapia empírica deve incluir cobertura de flora mista, incluindo anaeróbios e aeróbios produtores de exotoxinas: *Clostridium* spp, *Staphylococcus aureus* (não)metecilina-resistentes e *Streptococcus* do grupo A, preconizando-se a instituição empírica de vancomicina associada a piperacilina/tazobactam ou ampicilina/sulbactam ou carbapenemo, posteriormente ajustados após resultados culturais e conhecimento do TSA. A grande maioria das estirpes de *Clostridium perfringens* são sensíveis à penicilina G. A resistência deste agente à clindamicina tem aumentado, pelo que esta não deve ser utilizada em monoterapia para infeção cutânea, embora continue a ter lugar nos regimes de antibioterapia empírica como inibidor da síntese de histotoxinas por clostrídeos e modulador da resposta citocínica pelo hospedeiro. A mionecrose por clostrídeo deve, assim, ser tratada com a combinação de penicilina G e clindamicina⁽¹⁵⁾.

A cobertura de anaeróbios em infecções pulmonares graves, incluindo abscessos e pneumonia necrotizante, poderão ser geridos com amoxicilina/clavulanato em doses otimizadas (2000/200mg, *tid*), por via endovenosa, com conversão para via oral após estabilização clínica, em doses igualmente altas (875/125mg, *tid*)⁽⁴⁴⁾. Esta dose otimiza o perfil farmacocinético/farmacodinâmico da amoxicilina, maximizando o $T > CIM$, bem como alcançando $C_{máx}$ mais elevadas, com vista a suplantar outros mecanismos relevantes de resistência de anaeróbios Gram negativo (em particular de *Bacteroides* spp.) aos β -lactâmicos para além da produção de β -lactamases, nomeadamente a redução da permeabilidade e redução da afinidade a PBPs dos tipos 1-3^(44,45). Clindamicina (300 a 600mg, *tid* ou *qid*) ou moxifloxacina (400mg, *id*) são alternativas possíveis^(46,47). Contrariamente ao panorama nas infecções intra-abdominais onde existe preocupação com a incidência elevada de *Bacteroides* spp. resistentes à clindamicina, nas infecções pleuroparenquimatosas a preponderância de anaeróbios não-*Bacteroides* spp. possibilita o seu uso empírico, com taxas de resistência contabilizadas abaixo dos 10%. O tempo de antibioterapia de um abscesso pulmonar deve ser orientado por controlos imagiológicos e nunca inferior a 6 semanas^(5,46).

/ Considerações finais

As infecções por anaeróbios podem ser graves, fulminantes e potencialmente fatais. O seu subdiagnóstico explica-se por subvalorização clínica do potencial etiopatogénico de anaeróbios

em focos polimicrobianos, dificuldades técnicas na colheita e processamento laboratorial de amostras⁽²⁾ e pela natureza fastidiosa destes agentes. A suspeição clínica é a pedra basilar do diagnóstico etiológico deste tipo de infeção, permitindo ao clínico agir em conformidade com o isolamento de um anaeróbio. A identificação microbiológica de anaeróbios estritos é essencial para um acompanhamento das tendências de suscetibilidade antimicrobiana destes agentes, orientando regimes de antibioterapia empírica que sejam apropriados contra aeróbios, anaeróbios facultativos e anaeróbios estritos e com efetividade garantida a mais longo prazo.

A problemática de resistências tem-se imposto neste grupo de bactérias, com incidência crescente a uma escala global, como mostram vários estudos de vigilância epidemiológica publicados na Europa, EUA, Canadá e Nova Zelândia⁽⁴⁰⁾. *Bacteroides* do grupo-*fragilis* destacam-se como os organismos anaeróbios estritos com taxas de resistência mais elevadas a múltiplas classes de antimicrobianos, reduzindo a margem de alternativas terapêuticas em infeções com ponto de partida abdominal e geniturinário.

O uso indiscriminado de antimicrobianos, orientado predominantemente pelo isolamento cultural de organismos em aerobiose, acarreta um risco real de perda de alternativas terapêuticas eficazes contra "inimigos" ubíquos, fastidiosos, potencialmente virulentos e fatais, como o são alguns anaeróbios estritos.

/ Bibliografia

- Grice EA, Segre J. The human microbiome: our second genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2002; 13:151-70.
- Alves J, Peres S, Gonçalves E, Mansinho K. Bactérias Anaeróbias com Relevância Clínica: Classificação Taxonómica e Morfológica, Presencia na Microbiota Humana e Diagnóstico Microbiológico. *Acta Med Port.* 2017 May 31;30(5):409-417.
- Brook I. *Anaerobic Infections: Diagnosis and Management*; New York: Informa Healthcare; 2008.
- Brook I. Clinical Clues to Diagnosis of Anaerobic Infections. *Infect Med.* 2004; 21(12):616-621.
- Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia PA: Elsevier; 2010.
- Jenkins SG. Infections due to anaerobic bacteria and the role of antimicrobial susceptibility testing of anaerobes. *Reviews in Medical Microbiol.* 2001; 12(1):1-12.
- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999; 4(1):1-6.
- Loesche WJ. Role of anaerobic bacteria in periodontal disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1991; 154:43-5.
- Gupta T, Parikh K, Puri S, Agrawal S, Agrawal N, Sharma D, et al. The forgotten disease: Bilateral Lemierre's disease with mycotic aneurysm of the vertebral artery. *Am J Case Rep.* 2014; 25;15:230-4.
- Costain N, Marrie TJ. Ludwig's Angina. *Am J Med.* 2011; 124(2):115-7.
- Zadik W, Becker T, Levin L, et al. Intra-oral and peri-oral piercing. *Refuat Hapeh Vehashinayim.* 2007; 24(1):29-34, 83.
- Loesche WJ, Syed SA, Laughon BE, Stoll J. The bacteriology of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol.* 1982; 53(4):223-30.
- McLean MM, Thames S, Palmer E, Tilney PVR. A 56-Year-Old Man With Necrotizing Fasciitis. *Air Med J.* 2014, 33(4):125-134.
- Giuliano A, Lewis F, Hadley K, Blaisdell FW. Bacteriology of necrotizing fasciitis. *Am J Surg.* 1977; 134:52-7.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJC, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014; 15;59(2):e10-52.
- Allewelt M. Aspiration pneumonia and primary lung abscess: diagnosis and therapy of an aerobic or an anaerobic infection? *Expert Rev Respir Med.* 2007; 1(1):111-9.
- Schweppel HI, Knowles JH, Kane L. Lung abscess: An analysis of the Massachusetts General Hospital cases from 1943 through 1956. *N Engl J Med.* 1961; 265:1039-1043.
- DiBardino DM, Wunderick RG. Aspiration pneumonia: A review of modern trends. *J Crit Care.* 2015; 30(1):40-8.
- Bartlett JG. How important are anaerobic bacteria in aspiration pneumonia: when should

- they be treated and what is optimal therapy. *Infect Dis Clin North Am.* 2013; 27(1):149-55.
- 20 Singh S, Goyal V, Pahdi P, Aoun E. *Bacteroides fragilis* endocarditis in a patient with Crohn's disease. *BMJ Case Rep.* Apr 2013.
- 21 Bloem K, García-Vallejo JJ, Vuist IM, Cobb BA, van Vliet SJ, Kooyk IV. Interaction of the Capsular Polysaccharide A from *Bacteroides fragilis* with DC-SIGN on Human Dendritic Cells is Necessary for Its Processing and Presentation to T Cells. *Front Immunol.* 2013; 4:103.
- 22 Gibson FC 3rd, Onderdonk AD, Kasper DL, Tzianabos AO. Cellular mechanism of intraabdominal abscess formation by *Bacteroides fragilis*. *J Immunol.* 1998; 15;160(10):5000-6.
- 23 Tzianabos AO, Kasper DL, Onderdonk AD, et al. Structure and function of *Bacteroides fragilis* capsular polysaccharides: relationship to induction and prevention of abscesses. *Clin Infect Dis.* 1995; 20 Suppl 2:S132-40.
- 24 Hofstad T, Skaug N, Sveen K. Stimulation of B lymphocytes by lipopolysaccharides from anaerobic bacteria. *Clin Infect Dis.* 1993; 16 Suppl4:200-2.
- 25 Elgouhari H, Othman M, Gerstein WH. *Bacteroides fragilis* vertebral osteomyelitis: case report and a review of the literature. *South Med J.* 2007; 100(5):506-11.
- 26 Lechiche C, Le Moing V, Marchandin H, Chanques G, Atoui N, Reynes J. Spondylodiscitis due to *Bacteroides fragilis*: two cases and review. *Scand J Infect Dis.* 2006; 38(3):229-31.
- 27 Martin T, Aziz H. *Bacteroides fragilis*: a case study of bacteremia and septic arthritis. *Clin Lab Sci.* 2009; 22(3):131-5.
- 28 Bisharat N, Goldstein L, Raz R, Elias M. Gram-Negative anaerobic endocarditis: two case reports and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001; 20(9):651-4.
- 29 Katlic MR, Derkac WM, Coleman WS. *Clostridium septicum* infection and malignancy. *Ann Surg.* 1981; 193(3): 361-364.
- 30 Salvador F, Porte L, Durán L, Marcotti A, Pérez J, Thompson L, et al. Breakthrough bacteremia due to *Clostridium tertium* in a patient with neutropenic fever, and identification by MALDI-TOF mass spectrometry. *Int J Infect Dis.* 2013; 17(11):1062-3.
- 31 Sharma H, Tal R, Clark NA, Segars JH. Microbiota and pelvic inflammatory disease. *Semin Reprod Med.* 2014; 32(1):43-9.
- 32 Taylor BD, Darville T, Haggerty CL. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease? *Sex Transm Dis.* 2013; 40(2):117-22.
- 33 Roberts DB, Herter Jr. LL. Progressive synergistic bacterial gangrene arising from abscesses of the vulva and Bartholin's gland duct. *Am J Obstet Gynecol.* 1972; 114:285-91.
- 34 Omole F, Simmons BJ, Hacker Y. Management of Bartholin's duct cyst and gland abscess. *Am Fam Physician.* 2003; 68:135-40.
- 35 Carter B, Jones CP, Ross RA, Thomas WL. A bacteriologic and clinical study of pyometra. *Am J Obstet Gynecol.* 1951; 62:793-7.
- 36 Brook I. Induction of subcutaneous and intraperitoneal abscesses in mice by *Neisseria gonorrhoeae* and *Bacteroides* spp. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 155:424-9.
- 37 Workowski KA, Berman SM. Centers for disease control and prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis.* 2007; 44 (Suppl.3):S73-6.
- 38 Lunca S, Bouras G, Romedea NS, Pertea M. Abdominal wall actinomycosis associated with prolonged use of an intrauterine device: a case report and review of the literature. *Int Surg.* 2005; 90(4):236-40.
- 39 Brook I, Wexler HM, Goldstein EJC. Antianaerobic antimicrobials: spectrum and susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev.* 2013; 26(3):526-46.
- 40 Schuetz NM. Antimicrobial resistance and susceptibility testing of anaerobic bacteria. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(5):698-705.
- 41 Löfmark S, Edlund C, Nord CE. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. *Clin Infect Dis.* 2010; 50 Suppl 1:S16-23.
- 42 Lofmark S, Fang H, Hedberg M, Edlund C. Inducible metronidazole resistance and nim genes in clinical *Bacteroides fragilis* group isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(3):1253-6.
- 43 Liu CY, Huang Y, Liao C, Yen L, Lin H, Hsueh P. Increasing trends in antimicrobial resistance among clinically important anaerobes and *Bacteroides fragilis* isolates causing nosocomial infections: emerging resistance to carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(9):3161-8.
- 44 Fernandez N, Catarralà J, Dorca J, Rosón B, Tubau F, Manresa F, et al. Efficacy and safety of sequential amoxicillin-clavulanate in the treatment of anaerobic lung infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003; 22(3):185-7.
- 45 Rasmussen BA, Bush K, Tally FP. Antimicrobial Resistance in Anaerobes. *Clin Infect Dis.* 1997; 24(Suppl 1):S110-20.
- 46 Bartlett JG. How important are anaerobic bacteria in aspiration pneumonia: when should they be treated and what is optimal therapy. *Infect Dis Clin North Am.* 2013; 27(1):149-55.
- 47 Ott SR, Allewelt M, Lorenz J, Reimnitz P, Lode H and German Lung Abscess Study Group. Moxifloxacin vs ampicillin/sulbactam in aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Infection.* 2008; 36(1):23-30.