

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA**

Thiago Barcelos de Figueiredo

**EFEITOS DA CLINDAMICINA E GENTAMICINA SOBRE AMOSTRAS ISOLADAS
DE INFECÇÕES ODONTOGÊNICAS GRAVES: ESTUDO PILOTO**

Belo Horizonte

2015

Thiago Barcelos de Figueiredo

**EFEITOS DA CLINDAMICINA E GENTAMICINA SOBRE AMOSTRAS ISOLADAS
DE INFECÇÕES ODONTOGÊNICAS GRAVES: ESTUDO PILOTO**

Monografia apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Especialista em Odontologia – área de concentração em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial

Orientador: Prof. Me. Augusto César Sette Dias

Belo Horizonte

2015

FICHA CATALOGRÁFICA

F475e
2015
MP

Figueiredo, Thiago Barcelos de
Efeitos da clindamicina e gentamicina sobre amostras
isoladas de infecções odontogênicas graves: estudo piloto /
Thiago Barcelos de Figueiredo. – 2015.
23 f.: il.

Orientador (a): Augusto César Sette Dias

Monografia (Especialização) – Universidade Federal
de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Infecção. 2. Clindamicina. 3. Gentamicinas. I. Dias,
Augusto César Sette. II. Universidade Federal de
Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. III. Título.

BLACK D7

A todos os meus mestres

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade de realizar mais um sonho;

Agradeço a todos os professores do curso de Especialização em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais pelo conhecimento compartilhado;

Agradeço a todos os preceptores e colaboradores do Hospital Municipal Odilon Behrens pela cumplicidade e pela convivência;

Agradeço a todos os pacientes pela confiança e pela oportunidade inestimável da prática cirúrgica;

Agradeço aos meus familiares pelo apoio incondicional;

Agradeço à Jéssica pelo amor.

“Feliz aquele que transfere o que sabe e
aprende o que ensina”

Cora Coralina

RESUMO

As infecções odontogênicas graves constituem um desafio de tratamento por parte dos Cirurgiões Bucomaxilofaciais, geralmente necessitando de intervenções cirúrgicas e administração de antibióticos endovenosos. A associação entre a clindamicina e a gentamicina vem apresentando resultados clínicos satisfatórios ao longo dos anos. Este estudo analisou, *in vitro*, o tipo de efeito promovido pela gentamicina e pela clindamicina sobre amostras isoladas de infecções odontogênicas graves. Foram utilizadas 20 amostras bacterianas, sendo 13 de *Streptococcus* do grupo *Viridans* e 7 de anaeróbios obrigatórios. Estas amostras foram inoculadas em meios de cultura contendo clindamicina e gentamicina, isoladamente e em associação. Utilizou-se a clindamicina em diferentes concentrações e manteve-se a gentamicina a 3 µg/mL em todo o estudo. As amostras de *Streptococcus* do grupo *Viridans* mostraram resistência a ambas as drogas e à associação das mesmas, exceto por uma amostra, que se mostrou sensível à gentamicina. Os anaeróbios apresentaram resultados diversos, variando entre sensibilidade ou resistência extremas. Pode-se concluir que não existe um efeito de sinergismo por potenciação entre a gentamicina e a clindamicina e que, de acordo com o espectro de ação de cada droga, esta combinação pode favorecer o tratamento hospitalar das infecções odontogênicas graves. Novos estudos, entretanto, são necessários, para verificar se os efeitos variáveis observados na pesquisa podem interferir nos resultados clínicos.

Palavras-chave: Infecção odontogênicas. Clindamicina. Gentamicinas.

ABSTRACT

Effects of clindamycin and gentamicin on strains isolated from severe dental infections: a pilot study

Severe dental infections are a challenge to treatment by oral and maxillofacial surgeons, usually requiring surgical intervention and administration of intravenous antibiotics. The combination of clindamycin and gentamicin, has shown satisfactory results over the years. This study analyzed *in vitro* the type of effect caused by gentamicin and clindamycin on the strains isolated from severe dental infections. Twenty bacterial samples were used, 13 *Streptococcus* from *Viridans* group and 7 obligate anaerobes. These samples were inoculated in culture media containing clindamycin and gentamicin, singly and in combination. Utilizing the clindamycin in different concentrations and kept gentamicin 3 µg/mL throughout the study. *Streptococcus* from *Viridans* group were kept for 24 hours in microaerophilic and anaerobic were kept in anaerobic jar for 48 hours both under a 37 ° C temperature. After the incubation period, the reading of the results was performed. Samples of *Streptococcus Viridans* group showed resistance to both drugs and combination there of, except for one, which was sensitive to gentamicin. Anaerobes showed mixed results, ranging from sensitivity or extreme resistance to variable effects and synergism by adding between drugs. It can be concluded that there is no synergistic effect of potentiation between gentamicin and clindamycin and, according to the spectrum of action of each drug, this combination can enhance hospital treatment of severe dental infections. New studies, however, are required to check whether the variable effects observed in this study may interfere with clinical outcomes.

Keywords: Odontogenic infection. Clindamycin. Gentamicin.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	MATERIAIS E MÉTODOS	11
3	RESULTADOS.....	13
3.1	<i>Streptococcus</i> do grupo <i>Viridans</i>	13
3.2	Anaeróbios.....	14
4	DISCUSSÃO	16
5	CONCLUSÃO	20
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

1 INTRODUÇÃO

As infecções odontogênicas acometem o homem desde o início de sua existência. Ainda hoje, após séculos de pesquisa, ainda não foi possível erradicar as infecções bacterianas. Geralmente, na região orofacial, a maioria das infecções bacterianas envolve uma alteração da microbiota normal ou uma migração desta para regiões do organismo onde não são comumente encontradas (BAHL *et al.*, 2014).

Estas infecções caracterizam-se por ser polimicrobianas e mistas (bactérias aeróbias e anaeróbias). Abrangem, principalmente, *Streptococcus* do grupo *Viridans*, *Staphylococcus*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus* e *Bacteroides*. A patogenicidade se deve à ação sinérgica entre duas ou mais espécies de bactérias que predominam em cada um dos processos, bem como à produção de múltiplas enzimas, toxinas e outros fatores de virulência (MAESTRE-VERA, 2004; LIMERES, 2005).

O tratamento primário das infecções odontogênicas graves com supuração é a internação hospitalar para a realização de cirurgia para drenagem, desbridamento e remoção da causa, além de manutenção das vias aéreas. A terapia antimicrobiana sistêmica prescrita é, inicialmente, empírica e muitas vezes os micro-organismos tornam-se resistentes aos antibióticos comumente utilizados no ambiente hospitalar (LIMERES, 2005; AL-QAMACHI *et al.*, 2010).

A clindamicina e a gentamicina vêm sendo utilizadas combinadamente para tratar infecções odontogênicas graves, devido ao fato dos dois antibióticos apresentarem espectro complementar frente a diversas espécies bacterianas (FASS, ROTILIE e PRIOR, 1974).

No meio clínico, discussões levantam hipóteses sobre o modo de ação desta combinação medicamentosa, principalmente acerca de um possível efeito de sinergismo por potenciação existente entre estas drogas e sobre as melhores opções de tratamento para o paciente portador de infecção odontogênica grave (MAESTRE-VERA, 2004; LIMERES, 2005).

O objetivo deste estudo foi analisar, *in vitro*, qual o tipo de efeito promovido pela gentamicina e pela clindamicina, isoladamente e associadas, sobre amostras de *Streptococcus* do grupo *Viridans* e anaeróbios oriundos de infecções odontogênicas graves.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizadas 20 amostras bacterianas, sendo 13 de *Streptococcus* do grupo *Viridans* e 7 de anaeróbios obrigatórios, oriundas de pacientes com infecção odontogênica grave, sendo estas *Wolinella spp.*, *Peptococcus saccharolyticus*, *Tissierella praeacuta*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Clostridium perfringens*, *Centruroides gracilis* e *Prevotella corporis*.

Para os *Streptococcus* do grupo *Viridans*, foi empregado o método da diluição em ágar, segundo recomendações do CLSI (2015). A partir de soluções-estoque esterilizadas por filtração (Millipore, Darmstadt, Germany), concentrações crescentes das drogas antimicrobianas foram adicionadas a frascos contendo BD BBL™ Miller Hinton Agar (Siemens Healthcare, Malvern, PA, EUA) acrescidos de sangue de carneiro a 5%. As amostras testadas foram inoculadas, com o auxílio de replicador de Steers, em duplicata, sequencialmente, em ordem crescente de concentração. Utilizou-se clindamicina nas concentrações de 1, 2, 4, 8, 16 e 20 µg/mL, como orienta o CLSI (2015) e gentamicina exclusivamente na concentração de 3 µg/mL. As mesmas concentrações foram utilizadas quando as combinações entre os antibióticos foram testadas. O material foi incubado em microaerofilia, a 37°C, por 24 horas. Placas controle, sem adição de drogas, foram inoculadas no início e no final de cada série. A amostra *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 foi empregada como controle de qualidade dos testes. Após o período de incubação, realizou-se a leitura do experimento.

Para os anaeróbios, foi empregado o método da diluição em ágar, segundo recomendações do CLSI (2015). A partir de soluções-estoque esterilizadas por filtração (Millipore, Darmstadt, Germany), concentrações crescentes das drogas antimicrobianas foram adicionadas a frascos contendo BD BBL™ Brucella Agar (BBL, Cockeysville, MD, EUA) acrescido de 0,1% de hemina (Inlab Diadema, SP, Brasil) e 0,1% de menadiona (Inlab) fundido (45°C), acrescidos de sangue de carneiro a 5% e, após homogeneização, o meio foi vertido em placas de Petri estéreis. As amostras a serem testadas foram inoculadas, com o auxílio de replicador de Steers, em duplicata, sequencialmente, em ordem crescente de concentração. Utilizou-se a clindamicina nas concentrações de 0,5, 1, 2, 4 e 8 µg/mL, como orienta o CLSI (2015) e gentamicina exclusivamente na concentração de 3

$\mu\text{g/mL}$. As mesmas concentrações foram utilizadas quando as combinações entre os antibióticos foram testadas. A gentamicina foi utilizada apenas nesta concentração, em todo o estudo, baseando-se no trabalho de Klastersky e Husson (1977), que observaram que $3 \mu\text{g/mL}$ é a concentração plasmática máxima encontrada, mesmo após a utilização de doses superiores a esta. O material foi incubado em anaerobiose (jarra de anaerobiose - N_2 85 %, H_2 10 %, CO_2 5 %), a 37°C , por 48 horas. Placas controle, sem adição de drogas, foram inoculadas no início e no final de cada série. A amostra *Bacteroides fragilis* ATCC 25285 foi empregada como controle de qualidade dos testes. Após o período de incubação, realizou-se a leitura do experimento.

3 RESULTADOS

3.1 *Streptococcus* do grupo *Viridans*

Todas as amostras foram resistentes à clindamicina isoladamente e à associação entre clindamicina e gentamicina. Uma amostra mostrou-se sensível à gentamicina isoladamente (Tabela 01).

Tabela 01: *Streptococcus* do grupo *Viridans*

ANTIMICROBIANOS	AMOSTRAS													
<i>Streptococcus</i> do grupo <i>Viridans</i>														
CLINDAMICINA														
1 µg/mL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2 µg/mL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4 µg/mL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8 µg/mL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
16 µg/mL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
20 µg/mL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CLINDAMICINA + GENTAMICINA														
1/3 µg/mL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2/3 µg/mL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4/3 µg/mL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8/3 µg/mL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
16/3 µg/mL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
20/3 µg/mL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
GENTAMICINA														
3 µg/mL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+

Legenda: (+) → houve crescimento bacteriano (resistente)
 (-) → não houve crescimento bacteriano (sensível)

3.2 Anaeróbios

Quanto aos anaeróbios, a *Wolinella* apresentou resistência à clindamicina em todas as concentrações utilizadas no estudo. Mostrou-se, também, resistente à associação entre clindamicina + gentamicina nas concentrações de 0,5/3, 1/3 e 2/3 µg/mL, mostrando-se sensível nas concentrações de 4/3 e 8/3 µg/mL e, ainda, à gentamicina isoladamente. A *P. corporis* apresentou resistência a todas as concentrações analisadas de clindamicina. Mostrou-se resistente à clindamicina + gentamicina na concentração de 0,5/3 µg/mL, mas sensível às demais concentrações da associação e à gentamicina isoladamente.

A *P. sacrolyticus* apresentou resistência à clidamicina em todas as concentrações utilizadas no estudo. Mostrou-se sensível, entretanto, a todas as concentrações analisadas de clindamicina + gentamicina e à gentamicina a 3 µg/mL. A *P. anaerobius* mostrou-se sensível a todas as concentrações de clindamicina e à associação clindamicina + gentamicina. Mostrou-se resistente, porém, à gentamicina isoladamente.

A *Tiss. Praeacuta* mostrou-se sensível a todas as concentrações de clindamicina, clindamicina + gentamicina e gentamicina utilizadas no estudo e as *C. perfringens* e *C. gracilis* mostraram-se resistente a todas as drogas analisadas, independente da concentração (Tabela 02).

Tabela 02: Anaeróbios

ANTIMICROBIANOS	AMOSTRAS						
	<i>Wolinella</i>	<i>P. sacarolyticus</i>	<i>Tiss. Praeacuta</i>	<i>P. anaerobius</i>	<i>C. perfringens</i>	<i>C. gracilis</i>	<i>P. corporis</i>
CLINDAMICINA							
0,5 µg/mL	+	+	-	-	+	+	+
1 µg/mL	+	+	-	-	+	+	+
2 µg/mL	+	+	-	-	+	+	+
4 µg/mL	+	+	-	-	+	+	+
8 µg/mL	+	+	-	-	+	+	+
CLINDAMICINA + GENTAMICINA							
0,5/3 µg/mL	+	-	-	-	+	+	+
1/3 µg/mL	+	-	-	-	+	+	-
2/3 µg/mL	+	-	-	-	+	+	-
4/3 µg/mL	-	-	-	-	+	+	-
8/3 µg/mL	-	-	-	-	+	+	-
GENTAMICINA							
3 µg/mL	-	-	-	+	+	+	-

Legenda: (+) → houve crescimento bacteriano (resistente)
 (-) → não houve crescimento bacteriano (sensível)

4 DISCUSSÃO

Limeres (2005) e Maestre-Vera (2004) relatam que as infecções odontogênicas, em seu estágio inicial, abrangem, *Streptococcus* do grupo *Viridans* em seu estágio inicial, sendo substituídas por anaeróbios à medida que a doença evolui. Optou-se pela seleção de amostras destes dois grupos bacterianos por serem sabidamente causadores desta patologia.

O presente estudo analisou os efeitos da clindamicina e gentamicina sobre amostras isoladas de infecções odontogênicas graves. De acordo com Fass, Rotilie e Prior (1974), esses dois antimicrobianos vêm sendo utilizados combinadamente para tratar tais infecções, devido ao fato de apresentarem espectro complementar frente à diversas espécies bacterianas.

Apesar do uso frequente e dos resultados clínicos satisfatórios gerados pela associação clindamicina-gentamicina, pouco se tem pesquisado sobre o tipo de efeito que ocorre entre estas drogas. Uma revisão da literatura mostrou que os estudos acerca da associação entre esses fármacos apresentam resultados diversos. Todos os artigos pesquisados, entretanto, datam do último século (FASS, ROTILIE e PRIOR, 1974; DUPerval *et al.*, 1975; SNYDER, WILKOWSKE e WASHINGTON, 1975; OKUBADEJO e ALLEN, 1975; FASS, 1977; BROOK *et al.*, 1984; PEARLMAN *et al.*, 1990).

O presente trabalho utilizou a gentamicina apenas na concentração de 3 µg/mL, baseando-se no estudo de Klastersky e Husson (1977), que observaram que esta é a concentração plasmática máxima encontrada, mesmo após a utilização de doses superiores a esta.

Fass, Rotilie e Prior (1974) realizaram um estudo *in vitro* onde verificaram a interação entre a clindamicina e a gentamicina. A gentamicina não interferiu com a atividade da clindamicina dentro da gama de concentrações testadas (0,1 a 100 µg / mL). Assim como nos trabalhos de Fass, Rotilie e Prior (1974), Brook *et al.* (1984) e Pearlman *et al.* (1990), esta pesquisa evidenciou resistência bacteriana à gentamicina quando utilizada isoladamente, mais especificamente no grupo dos anaeróbios, nos espécimes de *P. anaerobius*, *C. perfringens* e *C. gracilis* e em quase todas as amostras de *Streptococcus* do grupo *Viridans*.

Cinco espécimes de anaeróbios, a *Wolinella*, a *P. saccharolyticus*, a *P. corporis*, a *C. perfringens* e a *C. gracilis* e todos os *Streptococcus* do grupo *Viridans* apresentaram resistência à clindamicina isoladamente. A *C. perfringens* e a *C. gracilis* mostraram-se resistentes às drogas analisadas, associadas ou não e independente da concentração, revelando-se resistentes a estes fármacos. Limeres (2005) alerta que existe uma resistência emergente à clindamicina, como observa-se nos resultados.

Os espécimes de *P. saccharolyticus* e de *P. anaerobius* mostraram-se sensíveis, respectivamente, à gentamicina e à clindamicina, isoladamente. Na associação de drogas, os dois espécimes também apresentaram sensibilidade. Este resultado mostra que uma droga não interferiu na ação da outra (BROOK *et al.*, 1984 e PEARLMAN *et al.*, 1990).

Neste estudo, duas culturas de anaeróbios apresentaram resultados variados quando expostos à clindamicina ou à gentamicina isoladamente e quando expostos à combinação destes fármacos. Verifica-se que, quando as culturas de *Wolinella* e *P. corporis* foram expostas à associação das drogas, houve uma diminuição progressiva do número de corpos de inclusão observados, onde o MIC foi de 4/3 µg/mL e 1/3 µg/mL, respectivamente. Porém, a combinação dos dois antimicrobianos mostrou-se eficiente somente a partir destas diluições. Uma amostra de *Streptococcus* do grupo *Viridans* mostrou-se sensível à gentamicina, quando utilizada isoladamente; porém houve crescimento bacteriano tanto quando utilizada somente a clindamicina quanto quando esta estava associada à gentamicina. Estes resultados não seguem um padrão e sugerem um efeito variável das drogas utilizadas no experimento, o que pode ser observado em algumas culturas *in vitro*, devido ao meio onde estes micro-organismos são incubados. Novos experimentos devem ser realizados para verificar-se a reprodutibilidade destes resultados.

No meio clínico, discussões levantam hipóteses sobre o modo de ação desta combinação medicamentosa, principalmente acerca de um possível efeito de sinergismo por potenciação existente entre estas drogas. Primeiramente, é necessário definir-se melhor o termo sinergismo, que apresenta duas variações. Berenbaum (1989) explica que o sinergismo entre dois fármacos é observado quando, devido à presença de uma das drogas, houver menor necessidade da outra para se obter o efeito desejado. O modo de ação varia, dividindo-se em sinergismo por adição e sinergismo por potenciação. No sinergismo por adição, o efeito de uma

droga é somado ao efeito da outra. No sinergismo por potenciação, o efeito obtido na associação é maior que o efeito de cada uma das drogas isoladamente, mas é diferente da somatória dos efeitos isolados. Também ocorre potenciação quando as drogas atuam de forma qualitativamente diferente, uma interferindo nas características farmacocinéticas da outra. Por outro lado, o antagonismo entre duas drogas ocorre quando a intensidade do efeito de uma é reduzida pela presença da outra.

Nenhum efeito de antagonismo entre as duas drogas foi identificado na pesquisa, assim como na maioria dos trabalhos pesquisados (FASS, ROTILIE e PRIOR, 1974; OKUBADEJO e ALLEN, 1975; FASS,1977; BROOK *et al.*, 1984; PEARLMAN *et al.*,1990). Snyder, Wilkowske e Washington (1975) publicaram, entretanto, um estudo que avaliou a atividade bactericida da combinação da gentamicina com penicilina ou clindamicina em *Streptococcus mutans*, no tratamento da endocardite bacteriana. Em seus resultados, eles relataram existir uma reação de antagonismo entre a clindamicina e a gentamicina, observada em oito instâncias da pesquisa, contraindicando esta associação de antimicrobianos no tratamento da endocardite. Relatam que os efeitos antagônicos da clindamicina e da gentamicina ainda não haviam sido estudados em outras espécies de *Streptococcus* do grupo *Viridans*.

Diversos trabalhos (FASS, ROTILIE e PRIOR, 1974; DUPerval *et al.*,1975; SNYDER, WILKOWSKE e WASHINGTON, 1975; OKUBADEJO e ALLEN, 1975; FASS, 1977; BROOK *et al.*, 1984; PEARLMAN *et al.*,1990) identificaram sinergismo por adição entre a clindamicina e a gentamicina. Duperval *et al.* (1975), estudaram os efeitos da associação entre a clindamicina e a gentamicina sobre outras espécies de *Streptococcus* do grupo *Viridans* e evidencia uma reação de sinergismo por adição entre as duas medicações, determinando algumas das variáveis que podem afetar os resultados dos testes de combinação antibiótica. Em dois espécimes estudados, a reação foi de antagonismo, confirmando os resultados de Snyder, Wilkowske e Washington (1975).

Os resultados do experimento de Duperval *et al.* (1975), sugerem uma diferença entre o padrão de susceptibilidade dos *Streptococcus mutans* e outras espécies de *Streptococcus* do grupo *Viridans* à associação entre clindamicina e gentamicina. Os resultados encontrados não permitem concluir se houve ou não sinergismo por adição entre a clindamicina e a gentamicina. Porém, através deles,

consegue-se descartar a possibilidade de um efeito de sinergismo por potenciação entre as mesmas.

Brook *et al.* (1984) relatam que as interações sinérgicas podem estar diretamente relacionadas com o local de atuação dos antimicrobianos sobre as células bacterianas. Tem sido postulado que as penicilinas, que inibem a síntese da parede celular, aumentam a penetração dos aminoglicosídeos, que são capazes de interagir com os ribossomos bacterianos. Sabe-se que a gentamicina atua através da sua ligação com a subunidade funcional do ribossomo 30S, inibindo a síntese de proteínas. A clindamicina, por sua vez, se liga reversivelmente à subunidade ribossômica 50S e também interfere na expressão translacional de proteínas ao nível do mRNA. Pearlman *et al.* (1990) concluem que a identificação da sinergia e a diminuição progressiva do número de corpos de inclusão observados podem ser explicados pela reforçada alteração da síntese de proteínas, resultando em receptores anormais de adesão às células do hospedeiro, parede celular anormal com aumento da permeabilidade, permitindo ao antibiótico atingir níveis celulares satisfatórios ou tradução alterada de outras proteínas que são necessárias para a reprodução celular.

As combinações entre antibióticos vêm continuamente sendo estudadas, na tentativa de descobrir terapias mais eficazes para o tratamento de infecções graves. A terapia combinada pode fornecer cobertura de amplo espectro para infecções de etiologia mista ou desconhecida e fornecer um maior efeito antibacteriano contra patógenos específicos, o que não seria possível utilizando-se apenas um único medicamento. Fass, Rotilie e Prior (1974) atentam, no entanto, que a terapia combinada não deve ser utilizada indiscriminadamente, pois os riscos de reações adversas são aumentados quando múltiplas drogas são administradas e as combinações podem, ainda, tornar-se ineficazes, devido ao surgimento de espécimes mais resistentes.

5 CONCLUSÃO

Através dos resultados observados nesta pesquisa, pode-se concluir que não existe um efeito de sinergismo por potenciação entre a gentamicina e a clindamicina e que, de acordo com o espectro de ação de cada droga, esta combinação pode favorecer o tratamento hospitalar das infecções odontogênicas graves. Entretanto, pouco se tem estudado, *in vitro*, sobre os efeitos da associação destes dois fármacos sobre as bactérias comumente encontradas neste tipo de infecção. É necessário que haja mais pesquisas sobre o assunto, principalmente quando se observa um efeito variável entre os micro-organismos e as duas drogas sob determinadas concentrações. O reconhecimento destas reações pode ter implicações clínicas que merecem ser investigadas. Pode-se concluir, ainda, que a terapia combinada, utilizando-se os dois antimicrobianos, deve ser reservada para o tratamento dos casos mais graves, a fim de se evitar o surgimento de espécimes resistentes a estas medicações e de se prevenir reações adversas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-QAMACHI, Laith Hussein *et al.* Microbiology of odontogenic infections in deep neck spaces: a retrospective study. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, Edinburgh, 48, 1, p. 37-39, 2010.

BAHL Rashi *et al.* Odontogenic infections: microbiology and management. *Contemporary Clinical Dentistry*, Mumbai, 5, 3, p. 307-11, 2014.

BERENBAUM, M. C. What is synergy? *Pharmacological Reviews*. Baltimore, 41, 2, p. 93-41, 1989.

BROOK, I. *et al.* Synergism between penicillin, clindamycin, or metronidazole and gentamicin against species of the *Bacteroides melaninogenicus* and *Bacteroides fragilis* groups. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Washington, 25, 1, p. 71-7, 1984.

DUPERVAL, Raymond *et al.* Bactericidal activity of combinations of penicillin or clindamycin with gentamicin or streptomycin against species of *Viridans* streptococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Washington, 8, 6, p. 673-6, 1975.

FASS, R. J. Treatment of mixed bacterial infection with clindamycin and gentamicin. *The Journal of Infectious Diseases*, Chicago, 135, suppl, p. 74-9, 1977.

FASS, Robert J.; ROTILIE, Carol A.; PRIOR, Richard B. Interaction of clindamycin and gentamicin *in vitro*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Washington, 6, 5, p. 582-7, 1974.

KLASTERSKY, J.; HUSSON, M. Bactericidal activity of the combinations of gentamicin with clindamycin or chloramphenicol against species of *Escherichia coli* and *Bacteroides fragilis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Washington, 12, 2, p. 135-38, 1977.

LIMERES, J. Empirical antimicrobial therapy for odontogenic infections. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, St. Louis, 100, 3, p. 263-4, 2005.

MAESTRE-VERA, Juan Ramón. Opciones terapéuticas en la infección de origen odontogénico. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, Valencia, 9, p. 19-31, 2004.

OKUBADEJO, O. A.; ALLEN, J. Combined activity of clindamycin and gentamicin on *Bacteroides fragilis* and other bacteria. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, London, 1, 4, p. 403-9, 1975.

PATEL, Jean B. et al. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fifth informational supplement. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, Wayne, 35, 3, p. 94-105, 2015.

PEARLMAN, M. D. et al. In vitro synergy of clindamycin and aminoglycosides against *Chlamydia trachomatis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Washington, 34, 7, p. 1399-1401, 1990.

SNYDER, R. J; WILKOWSKE, C. J; WASHINGTON II, J. A. Bactericidal activity of combinations of gentamicin with penicillin or clindamycin against *Streptococcus mutans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Washington, 7, 3, p. 333-5, 1975.