

# AVALIAÇÃO DE AMOXICILINA/ÁCIDO CLAVULÂNICO EM DUAS TOMAS DIÁRIAS VERSUS TRÊS TOMAS DIÁRIAS NA PREVENÇÃO DE COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS BACTERIANAS LOCAIS APÓS EXTRACÇÃO DENTÁRIA COM RISCO INFECCIOSO LOCAL.

## ENSAIO CLÍNICO PROSPECTIVO, RANDOMIZADO, COMPARATIVO, EM DOIS GRUPOS PARALELOS

ANTÓNIO FELINO\*; JOÃO CARVALHO\*\*; SUSANA PRATA\*\*\*; CLÁUDIA LOBO\*\*\*\*; PEDRO BORGES\*\*\*\*; FRANCISCO L. PIMENTEL \*\*\*\*\*; J. LUIS ALMEIDA \*\*\*\*\*

### RESUMO

As infecções dentárias são normalmente causadas por uma flora polimicrobiana que obriga à utilização de antibióticos de largo espectro e activos sobre estirpes produtoras de lactamases beta. A associação amoxicilina/ácido clavulânico é um dos antibióticos mais utilizados, sendo a apresentação mais comum para adultos a que associa 500 mg de amoxicilina a 125 mg de ácido clavulânico, em três tomas diárias. No sentido de proporcionar um esquema posológico mais cómodo, foi desenvolvida a formulação que associa 875 mg de amoxicilina a 125 mg de ácido clavulânico, para duas tomas diárias. O objectivo deste estudo foi o de comparar a eficácia e a tolerância das duas diferentes dosagens, na prevenção de complicações infecciosas bacterianas locais após procedimento cirúrgico com risco infeccioso de causa local. O estudo foi aberto, prospectivo, randomizado, comparativo, em dois grupos paralelos, com protocolo aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina Dentária do Porto. Dos 56 doentes avaliados (28 homens e 28 mulheres), 26 pertenciam ao grupo A (doentes tratados com amoxicilina 500 mg / ácido clavulânico 125 mg, três tomas/dia) e 30 ao grupo B (doentes tratados com amoxicilina 875 mg / ácido clavulânico 125 mg, duas tomas/dia). Em todos os doentes avaliados o período pós-operatório decorreu sem quaisquer complicações infecciosas, tendo a terapêutica sido eficaz em 100% dos casos, em qualquer dos grupos de tratamento. No que respeita à tolerabilidade, verificaram-se 4 casos de efeitos adversos: dois casos de diarreia ligeira, no grupo A, e um caso de diarreia ligeira e outro de tonturas, no grupo B. Não se verificaram quaisquer outros eventos adversos. Ambos os regimes posológicos foram eficazes em 100% dos casos. No que respeita à tolerabilidade, a associação amoxicilina 875 mg / ácido clavulânico 125 mg foi pelo menos tão bem tolerada como a associação de referência. Tendo em conta que o regime de 2 tomas/dia apresenta maior comodidade para o doente e eventualmente proporciona maior garantia de adesão do mesmo à terapêutica, a associação amoxicilina 875 mg / ácido clavulânico 125 mg pode justificar preferência na prática clínica de rotina.

**Palavras-Chave :** Infecção dentária; profilaxia pós-operatória; antibioterapia; amoxicilina e ácido clavulânico; regimes posológicos.

\* Professor Associado da FMDUP. Regente da Disciplina de Cirurgia Oral II.

\*\* Professor Associado da FMDUP. Regente da Disciplina de Cirurgia Oral I.

\*\*\* Médica-Dentista.

\*\*\*\* Aluno da FMDUP.

\*\*\*\*\* Médico, Dêp. de Investigação e Desenvolvimento, Laboratórios Bial.

## SUMMARY

*Odontogenic infections are usually caused by a polymicrobial flora requiring the use of broad spectrum antibiotics active against beta-lactamase producing strains. Amoxicillin/clavulanate is a largely used antibiotic, being the formulation that associates 500 mg amoxicillin to 125 mg clavulanic acid the most commonly used in adults, in a triple daily regimen. Aiming at a more convenient dosage regimen, a twice daily formulation (amoxicillin 875 mg / clavulanic acid 125 mg) has been developed. The purpose of this open, prospective, randomised study, in two parallel groups, was to compare efficacy and safety of both dosage regimens in preventing local bacterial complications after tooth extraction with infectious risk. Fifty-six patients were available for evaluation: 26 in group A (patients treated with amoxicillin 500 mg / clavulanic acid 125 mg, three times a day) and 30 in group B (amoxicillin 875 mg / clavulanic acid 125 mg, twice a day). In all patients, of both groups, postoperative period occurred without any infectious complication. Regarding tolerability, 4 adverse events were reported: 2 cases of mild diarrhoea in group A and 1 case of mild diarrhoea and mild dizziness. In conclusion, both dosage regimens were effective and similarly tolerated. Taking into account that the twice daily regimen is more convenient and eventually increases patient compliance, the amoxicillin 875 mg / clavulanic acid 125 mg may justify the preference in daily routine clinical practice.*

**Key-Words:** Odontogenic infection; postoperative prophylaxis; antibiotherapy; amoxicillin/clavulanate.

António Felino et al. Avaliação de Amoxicilina/Ácido Clavulânico em Duas Tomas Diárias Versus Três Tomas Diárias na Prevenção de Complicações Infecciosas Bacterianas Locais Após Extração Dentária com Risco Infeccioso Local. Ensaio Clínico Prospectivo, Randomizado, Comparativo, em Dois Grupos Paralelos. Rev Port Estomatol Cir Maxilofac 1998; Vol. 39 (3): 183-188.

## INTRODUÇÃO

Após extração dentária as complicações infecciosas podem surgir numa percentagem de casos, sobretudo se existirem previamente factores de risco locais (e.g., um estado infeccioso gengival ou parodontal) ou gerais (e.g., imunossupressão, diabetes, corticoterapia, etc.). Habitualmente a etiologia é polimicrobiana, mista, com predomínio de anaeróbios, obrigando à utilização de antibióticos de largo espectro. Muitas das espécies potencialmente implicadas são produtoras de lactamases beta, enzimas capazes de inactivar os antibióticos lactâmicos beta, limitando o seu uso (1-5). A formulação amoxicilina/ácido clavulânico é uma combinação de um antibiótico lactâmico beta de largo espectro (amoxicilina) e um inibidor potente das lactamases beta (ácido clavulânico). O ácido clavulânico protege a amoxicilina contra a hidrólise pelas lactamases beta, assim alargando o espectro da amoxicilina a estirpes resistentes a outros antibióticos lactâmicos beta por produção dessas enzimas.

Esta formulação encontra-se em largo uso, em muitos países, sendo a apresentação mais comum para adultos a que associa 500 mg de amoxicilina a 125 mg de ácido clavulânico, na

posologia habitual de três tomas diárias.

Na procura de um esquema posológico mais cómodo e que garanta uma melhor adesão do doente à terapêutica, foi recentemente introduzida no mercado de vários países, incluindo o português (Clavamox DT<sup>®</sup>, Laboratórios Bial), uma forma destinada a apenas duas tomas diárias, associando 875 mg de amoxicilina a 125 mg de ácido clavulânico.

O objectivo do presente estudo foi o de comparar a eficácia e a tolerabilidade da administração oral de comprimidos de amoxicilina 875 mg/ácido clavulânico 125 mg, em duas tomas diárias, versus amoxicilina 500 mg/ácido clavulânico 125 mg, em três tomas diárias, na prevenção de complicações infecciosas bacterianas locais após procedimento cirúrgico oral com risco infeccioso.

## MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi aberto, prospectivo, randomizado, comparativo, em dois grupos paralelos, com 5 dias de duração do tratamento individual. Desenvolveu-se no primeiro semestre de 1997 na Consulta Externa do Departamento de Cirurgia Oral da Faculdade de Medicina Den-

tária da Universidade do Porto (FMDUP), após aprovação do protocolo pela Comissão de Ética da instituição.

Foram admitidos doentes de idade superior ou igual a 18 anos, de qualquer dos sexos, submetidos a procedimento cirúrgico (extração dentária) com risco infeccioso devido a causas locais (gingivite, periodontite ou outras). O consentimento do doente em participar no estudo foi dado livremente e por escrito.

Foram critérios de exclusão: disfunção cardíaca, hepática, renal, metabólica ou endócrina grave; doença gastrointestinal crónica ou recidivante; imunossupressão suspeita ou manifesta; hipersensibilidade às penicilinas ou ao ácido clavulânico, tratamento prévio (nas 72 horas anteriores) ou concomitante com outros antimicrobianos; mulheres grávidas ou com potencial de engravidarem ou em amamentação; toxicod dependência, incluindo alcoolismo; toma de qualquer fármaco investigacional nos últimos 3 meses; participação concomitante noutra ensaio clínico.

Não foram permitidos outros agentes antibacterianos (tópicos ou sistémicos), para além da medicação em investigação. Foi permitida a administração concomitante de analgésicos, anti-inflamatórios ou antipiréticos, se necessários.

Seguindo um esquema de randomização, os doentes foram tratados com amoxicilina 500 mg de amoxicilina/ácido clavulânico 125 mg, no regime de três tomas diárias (Grupo A) ou com amoxicilina 875 mg/ácido clavulânico 125 mg, no regime de duas tomas diárias (Grupo B). A duração do tratamento foi de 5 dias, iniciando-se após o procedimento cirúrgico.

As avaliações fizeram-se à entrada no estudo (data da cirurgia e início do tratamento) e uma semana após.

A avaliação da eficácia baseou-se na presença e intensidade de dor, tumefacção, flutuação, febre e outros sintomas ou sinais de infecção. A tolerabilidade/segurança avaliou-se pelo registo dos efeitos adversos e suas características.

O controlo da aderência do doente ao esquema posológico recomendado fez-se pela verifi-

cação dos comprimidos remanescentes nas embalagens devolvidas pelo doente após o termo do tratamento.

## RESULTADOS

Foram recrutados 65 doentes, 9 dos quais foram excluídos das análises por perda para o *follow-up* (n=7) ou manifesta não adesão ao esquema posológico recomendado, demonstrada pela verificação dos comprimidos remanescentes (n=2).

Dos 56 doentes avaliados, 26 pertenciam ao grupo A e 30 ao grupo B. A comparação dos dados demográficos não revelou diferenças significativas entre os grupos ( $p>0.05$ ; teste t de Student).

Em todos os doentes avaliados o pós-operatório ocorreu sem quaisquer complicações infecciosas, pelo que a terapêutica cumpriu os seus objectivos em 100% dos casos, em qualquer dos grupos de tratamento (Quadro II).

No que respeita à tolerabilidade, verificaram-se 4 casos de efeitos adversos (Quadro II): 2 casos de diarreia ligeira, no grupo A, e 1 caso de diarreia ligeira e outro caso de tonturas, no grupo B. Todos os efeitos adversos foram classificados como de intensidade ligeira ("sinal ou sintoma facilmente tolerado"). Todos os efeitos adversos tinham desaparecido à altura da visita de *follow-up*, sem necessidade de qualquer tratamento específico. Não se verificaram quaisquer outros eventos adversos.

## DISCUSSÃO

Em termos genéricos, a utilização de antibióticos em saúde oral pode fazer-se com a intenção de tratar infecções instaladas, prevenir complicações infecciosas sistémicas, ou prevenir complicações infecciosas locais após procedimentos de natureza cirúrgica ou outra. O presente estudo diz respeito à última das situações.

A boca normal é um dos meios com maior concentração bacteriana no organismo. A flora

	<b>Grupo A (n=26)</b>	<b>Grupo B (n=30)</b>	<b>Total (n=56)</b>
Sexo: Masculino (n)	15	13	28
Feminino (n)	11	17	28
Idade: Média (anos)	43,2	39,4	41,2
Extremos (anos)	20-74	18-66	18-74
Altura: Média (cm)	163	164	163
Extremos (cm)	149-174	150-180	149-180
Peso: Média (kg)	68	66	67
Extremos (kg)	51-98	49-95	46-98

*Quadro I - Dados demográficos dos doentes avaliados*

Grupo A - Tratamento com amoxicilina 500 mg / ácido clavulânico 125 mg, no regime de 3 administrações diárias. Grupo B - Tratamento com amoxicilina 875 mg / ácido clavulânico 125 mg, no regime de 2 administrações diárias.

	<b>Grupo A (n=26)</b>	<b>Grupo B (n=30)</b>
Eficácia:		
Eficaz	26 (100%)	30 (100%)
Ineficaz	0 (0%)	0 (0%)
Tolerabilidade:		
Sem eventos adversos	24 (92,3%)	28 (93,3%)
Com eventos adversos*	2 (7,3%)	2 (6,7%)

*Quadro II - Resultado do tratamento*

\*Diarreia ligeira (n=2) no grupo A e diarreia ligeira (n=1) e tontura ligeira (n=1) no grupo B. Grupo A - Tratamento com amoxicilina 500 mg / ácido clavulânico 125 mg, no regime de 3 administrações diárias. Grupo B - Tratamento com amoxicilina 875 mg / ácido clavulânico 125 mg, no regime de 2 administrações diárias.

bucal normal é constituída por múltiplas espécies de microrganismos gram-positivos e gram-negativos, aeróbios e anaeróbios (1-3). As infecções orais reflectem muitas vezes a diversidade microbiana oral, sendo comumente polimicrobianas, mistas de aeróbios e anaeróbios, mas com predomínio destes. Os

anaeróbios fazem parte da flora comensal normal, mas funcionam como patogénios oportunistas, sempre que as condições locais o proporcionam (6).

Outro aspecto importante é o da produção de lactamases beta, enzimas capazes inactivar os antibióticos lactâmicos beta. Muitas espécies

da flora oral são produtoras de lactamases beta e um fenómeno a ter em conta é o de bactérias não produtoras de lactamases beta poderem ser protegidas contra os antibióticos lactâmicos através da acção de lactamases produzidas por outras bactérias, eventualmente simples comensais orais.

O número das estirpes produtoras de lactamases beta tem crescido nos últimos anos (7). Era bem conhecida a capacidade dos *Bacteroides fragilis* produzirem lactamases beta. Contudo, rapidamente o fenómeno estendeu-se a muitas outras espécies, nomeadamente a *Bacteroides não-fragilis*, *Porphyromonas sp.*, *Prevotella sp.* e *Fusobacterium sp.* (7,8), todas elas patogénios comuns em infecções odontogénicas(6).

Conclui-se, do anteriormente referido, que o tratamento empírico das infecções odontogénicas requer o recurso a um antibiótico de largo espectro, particularmente activo contra anaeróbios e resistente à acção das lactamases beta bacterianas.

É reconhecido o elevado interesse terapêutico das aminopenicilinas, de que a amoxicilina é o principal representante. Contudo, o número crescente de estirpes bacterianas produtoras de lactamases beta vinha a ameaçar o interesse terapêutico da amoxicilina (como, aliás, em geral, dos restantes antibióticos lactâmicos beta).

O ácido clavulânico é um inibidor irreversível das lactamases beta bacterianas. A sua associação à amoxicilina permite-lhe restabelecer a sua actividade bactericida sobre estirpes que adquiriram resistência por produção dessas enzimas.

A formulação amoxicilina/ácido clavulânico é actualmente uma das formulações antibióticas mais prescritas em todo o mundo. O seu largo espectro de acção, abrangendo anaeróbios e aeróbios, a sua resistência à acção das lactamases beta e o seu perfil de segurança favorável fazem com que a associação seja considerada um antibiótico de primeira linha em grande parte das situações clínicas de rotina.

É conhecido do senso clínico, e confirmado por alguma investigação (9,10), que a comodidade posológica afecta a adesão (*compliance*) do doente à terapêutica. O problema da adesão

do doente à terapêutica é por vezes esquecido pelo clínico, mas muitos falhanços terapêuticos podem dever-se à sua insuficiência. Num estudo sobre prescrição de antibióticos em otorrinolaringologia pediátrica (11), em Nova Iorque, um terço das famílias das crianças tratadas admitiu que não tinha cumprido a posologia recomendada. Estes dados são consistentes com os de outros estudos com antibióticos, tanto em populações pediátricas como adultas (12-15).

No conjunto das patologias, a não-*compliance* do doente à terapêutica foi estimada como sendo responsável por 10,5% das admissões hospitalares (12) e as razões mais frequentemente mencionadas pelos doentes são o alívio rápido dos sintomas, o mau sabor dos fármacos, o esquecimento e a necessidade de administração frequente (12-15). Portanto, o clínico deve ter presente que o doente poderá não cumprir as suas recomendações posológicas, podendo um eventual fracasso terapêutico dever-se a esse incumprimento.

Numa revisão da literatura, Greenberg (16) verificou que, para várias medicações, os esquemas posológicos de 1 a 2 administrações por dia se associavam a *compliance* significativamente maior do que esquemas de 3 ou 4 administrações diárias.

O presente estudo, realizado na prevenção de complicações infecciosas locais após procedimento cirúrgico, em adultos, pretendeu verificar se, em termos de eficácia e tolerabilidade, a formulação amoxicilina 875 mg/ácido clavulânico 125 mg, no regime de 2 tomas/dia, é equivalente à formulação amoxicilina 500 mg/ácido clavulânico 125 mg, no regime de 3 tomas/dia. Verificou-se que ambas as preparações antibióticas cumpriram os objectivos terapêuticos em 100% dos casos, não se tendo, portanto, verificado diferenças em relação à eficácia. Estes resultados são consistentes com os de outros estudos, em outras indicações e outras faixas etárias (17).

Geralmente, a associação amoxicilina/ácido clavulânico é muito bem tolerada, sendo essa uma das razões para o facto de ser primeira opção terapêutica em muitos tipos de patologia infecciosa. Os efeitos adversos mais frequentemente relatados são de natureza gastrin-

testinal (náusea, epigastria, cólica, diarreia), normalmente ligeiros. No presente estudo, confirmou-se essa boa tolerância. Apenas três doentes apresentaram perturbações gastrintestinais ligeiras (diarreia), dois no grupo A e um no grupo B. Pode considerar-se, portanto, que o perfil de tolerância encontrado neste estudo é consistente com o conhecimento geral pré-existente sobre a associação amoxicilina/ácido clavulânico.

Neste estudo, dois dos doentes recrutados foram excluídos das análises por manifesta não adesão à terapêutica. Ambos pertenciam ao grupo A, ou seja, ao grupo com regime posológico de três tomas diárias. Contudo, o tipo de estudo não permite tirar conclusões sobre o nível comparativo de adesão à terapêutica com os dois tipos de regimes posológicos, nomeadamente porque a amostra de doentes não tem tamanho suficiente e porque o desenho do estudo não é o mais apropriado para esse fim, designadamente porque a situação de ensaio clínico certamente funciona como reforço positivo para a aderência do doente à terapêutica, introduzindo um enviesamento nas análises.

## CONCLUSÃO

Tanto a formulação amoxicilina 875 mg/ácido clavulânico 125 mg, em regime de 2 tomas/dia, como a de amoxicilina 500 mg/ácido clavulânico 125 mg, 3 tomas/dia, foram eficazes em 100% dos casos, na prevenção de complicações infecciosas locais após cirurgia oral com risco infeccioso.

No que respeita à tolerabilidade, a associação amoxicilina 875 mg/ácido clavulânico 125 mg foi pelo menos tão bem tolerada como a associação de referência, pelo que, tendo em conta que o regime de 2 tomas/dia apresenta maior comodidade para o doente e favorece uma maior aderência ao regime posológico prescrito, pode merecer preferência na prática clínica de rotina.

## BIBLIOGRAFIA

1. Medical Microbiology. Mims CA et al, Mosby-Year Book Europe Ltd, 1993.
2. Bactériologie, Bactéries des Inféctions Humaines. Berche P et al, Flammarion Médecine-Sciences, 1988.
3. Review of Medical Microbiology. Jawetz et al, 17th ed, Appleton & Lange, 1987.
4. Hedberg M, Nord CE - Beta-lactam resistance in anaerobic bacteria: a review. *Journal of Chemotherapy* 1996; 8 (1): 3-16.
5. Sutherland R - Beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations: development, antibacterial activity and clinical applications. *Infection* 1995; 23 (4): 191-200.
6. Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L - Systemic diseases caused by oral microorganisms. *Endod Dent Traumatol* 1994; 10: 57-65.
7. Pankuch GA, Jacobs MR, Appelbaum PC - Susceptibilities of 428 gram-positive and -negative anaerobic bacteria to Bay y3118 compared with their susceptibilities to ciprofloxacin, clindamycin, metronidazole, piperacillin, piperacillin-tazobactam, and cefotaxin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37 (8): 1649-1654.
8. Appelbaum PC, Spangler SK, Shiman R, Jacobs MR - Susceptibilities of 540 anaerobic gram-negative bacilli to amoxicillin, amoxicillin-BRL 42715, amoxicillin-clavulanate, temafloxacin, and clindamycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1140-1143.
9. Grab PR - Antibiotic prescribing practices and patient compliance in the community. *Scan J Infect Dis* 1992; 83: 7-14.
10. Urquhart J - Ascertaining how much compliance is enough with out-patient antibiotic regimes. *Postgrad Med J* 1992; 68 (suppl 3): S49-S58.
11. Goldstein NA, Sculerati N - Compliance with prophylactic antibiotics for otitis media in a New York City clinic. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994; 28 (2-3): 129-140.
12. al-Shammari SA, Khoja T, al-Yamani MJ - Compliance with short-term antibiotic therapy among patients attending primary health centres in Riyadh, Saudi Arabia. *J Royal Soc Health* 1995; 115 (4): 231-234.
13. Lele RD - Non-responsiveness to antimicrobial therapy. *J Assoc Phys India* 1994; 42 (2): 127-131.
14. Branthwaite A, Pechere JC - Pan-European survey of patients' attitudes to antibiotics and antibiotic use. *J Int Med Res* 1996; 24 (3): 229-238.
15. Boccuzzi A, Careddu P - Acute otitis media in pediatrics: are there rational issues for empiric therapy? *Ped Infec Dis J* 1997; 16 (3 suppl): S65-S69.
16. Greenberg RN - Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clinic Ther* 1984; 6: 592-599.
17. Jacobsson S, Fogh A, Larsson P, Lomborg S - Evaluation of amoxicillin clavulanate twice daily versus thrice daily in the treatment of otitis media in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12 (5): 319-324.