

Eficácia e segurança de Sultamicilina (Ampicilina/Sulbactam) e Amoxicilina/Clavulanato no tratamento das infecções de via aéreas superiores em adultos - um estudo multicêntrico, aberto e randomizado

Efficacy and safety of Sultamicillin (Ampicillin/Sulbactam) and Amoxicillin/Clavulanic Acid in the treatment of upper respiratory tract infections in adults - an open-label, multicentric, randomized trial

João Batista Ferreira¹, Priscila Bogar Rapoport², Eulália Sakano³, Arthur Octávio De Ávila Kós⁴, Otávio B. Piltcher⁵, Shirley Shizue Nagata Pignatari⁶, Sebastião Diógenes Pinheiro⁷, Marcos Mocellin⁸

Palavras-chave: ampicilina, sulbactam, amoxicilina, clavulanato, infecção e vias aéreas superiores.
Key words: ampicillin, sulbactam, amoxicillin, clavulanic, infections, upper respiratory tract.

Resumo / Summary

As IVAS em crianças e adultos são os motivos mais frequentes de consulta médica e os que mais demandam o uso de antibióticos. A crescente resistência bacteriana causada pela produção das beta-lactamases constitui um dos mais sérios problemas atuais. A Sultamicilina é uma pró-droga dupla da ampicilina e do sulbactam, um potente inibidor de beta-lactamases que pode fazer frente a estas dificuldades. **Objetivo:** avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da Ampicilina/Sulbactam comparada à Amoxicilina/Ácido Clavulânico no tratamento de IVAS, em adultos. **Metodologia:** 102 pacientes com diagnóstico de IVAS foram randomizados em dois grupos recebendo Ampicilina/Sulbactam ou Amoxicilina/Clavulanato por 10 dias. Foram avaliados 10 e 30 dias após para análise da resposta terapêutica. **Resultados:** Não houve diferença entre os grupos com relação à proporção de pacientes curados ao final do tratamento (visita 2) ou do estudo (visita 3). No grupo que recebeu Amoxicilina/Clavulanato, as proporções de cura foram de 61.7% e 93.2% nas visitas 2 e 3, comparadas a 64.4% e 97.4%, respectivamente, no grupo que recebeu Ampicilina/Sulbactam. A proporção de pacientes que experimentou pelo menos um evento adverso foi semelhante nos dois grupos ($p = 0.940$). A diarreia foi significativamente mais frequente no grupo Amoxicilina-Clavulanato (70.6%) do que no grupo Ampicilina/Sulbactam (29.4%), ($p=0.0164$). **Conclusões:** A Ampicilina/Sulbactam é tão segura e eficaz quanto a Amoxicilina/Clavulanato no tratamento empírico de IVAS em adultos. A ocorrência significativamente menor de quadros de diarreia no grupo recebendo Ampicilina/Sulbactam necessita confirmação em estudos posteriores.

Upper respiratory tract infections are the most common causes of medical visits in children and adults, demanding massive use of antibiotics. Bacterial resistance caused by beta-lactamase is one of the most serious problems in this matter. Sultamicillin, a double pro-drug of Ampicillin/Sulbactam, is a potent beta-lactamase inhibitor which can face this challenge. **Aim:** evaluate efficacy, safety and tolerability of Ampicillin/Sulbactam compared to Amoxicillin/Clavulanate in upper respiratory tract infections in adults. **Methods:** 102 patients were enrolled and randomized to receive Ampicillin/Sulbactam or Amoxicillin/Clavulanate during 10 days. They were evaluated 10 and 30 days after treatment to learn about the therapeutic response. **Results:** There were no differences between the two groups respecting cure at the end of treatment (visit 2) or at the end of the study (visit 3). Cure ratio was 61.7% and 93.2% (visits 2 and 3) in the Amoxicillin/Clavulanate group compared to 64.4% and 97.4%, respectively, in Ampicillin/Sulbactam group. The adverse events ratio for the two groups was the same ($p=0.940$). The number of patients with diarrhea was greater in the group of patients receiving Amoxicillin/Clavulanate (70.6%) than in the group receiving Ampicillin/Sulbactam (29.4%) ($p=0.0164$). **Conclusions:** Ampicillin/Sulbactam is as safe and efficient as Amoxicillin/Clavulanate in the empiric treatment of upper respiratory infections in adults. The low occurrence of diarrhea in the group receiving Ampicillin/Sulbactam needs confirmation in other studies.

¹ Professor Adjunto, Chefe do Serviço de Otorrinolaringologia - Depto. de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFG.

² Doutora em Otorrinolaringologia pela Faculdade de Medicina da USP, Professora Titular de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina do ABC.

³ Responsável pelo Setor de Rinologia da Disciplina de Otorrinolaringologia da UNICAMP.

⁴ Livre Docente em Otorrinolaringologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Professor Titular da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

⁵ Médico contratado do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS.

⁶ Professora Adjunta do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço - UNIFESP / EPM.

⁷ Doutor em Medicina. Médico do Hospital Universitário Walter Cantídio da Faculdade de Medicina do Ceará.

⁸ Mestrado e Doutorado pela Escola Paulista de Medicina - SP. Professor Titular e Chefe do Serviço de Otorrinolaringologia da Universidade do Paraná. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

Endereço para correspondência: João Batista Ferreira - a/c Aline Guerra Rua Ministro Gastão Mesquita 515 ap. 112 Pompéia São Paulo SP 05012-010
Tel (0xx11) 9404-2344 - E-mail: algmnp@uol.com.br

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 5 de abril de 2005.

Artigo aceito em 24 de maio de 2005

INTRODUÇÃO

As infecções de vias aéreas superiores em crianças e adultos são os agravos mais comuns e os motivos mais freqüentes de consulta médica em atenção primária. Constituem também os principais diagnósticos que demandam o uso de antibióticos. Seu diagnóstico e tratamento têm impacto não apenas do ponto de vista da saúde da população, mas também do ponto de vista econômico e social, pelo custo da atenção médica, dos antibióticos ministrados e pela perda que representam em termos de absenteísmo ao trabalho e à escola.

Tomando como exemplo a OMA em crianças, dados americanos apontam um total de 16 milhões de consultas por esta causa em 2000. Estas consultas geraram um total de 13 milhões de prescrições, nas quais havia 802 antibióticos prescritos para cada 1000 consultas. O custo de cada antibioticoterapia variou de US\$ 10 a US\$ 100.

O uso adequado de antibióticos não apenas em nível hospitalar, mas também no manejo das infecções mais comuns da comunidade, tem sido objeto de discussões cada vez mais freqüentes, na tentativa de conter os crescentes índices de resistência que vem sendo observados. Uma grande ênfase vem sendo dada às padronizações publicadas por entidades e universidades nacionais e internacionais onde a abordagem baseada em evidências revê os principais pontos relativos ao diagnóstico e tratamento das infecções. Várias normatizações foram publicadas recentemente sobre otites, sinusites e faringo-amigdalites²⁻⁵.

As principais discussões destes documentos estão focadas na necessidade ou não do uso de antibióticos nas IVAS e, especialmente, nas Otites Médias Agudas não-complicadas. A recomendação do uso inicial de sintomáticos seguido da prescrição de antibioticoterapia caso não haja melhora do quadro clínico se sustenta pela alta incidência de etiologia viral nestas patologias, porém, não pode ser seguido em muitos casos quando a conduta deve ser tomada de forma imediata e única, sem possibilidade de retorno, como é o caso do atendimento em Pronto Socorro. Por este motivo, grande ênfase deve ser dada nos aspectos que apóiam um diagnóstico o mais preciso possível. E, a partir daí, na escolha do antibiótico^{2,3,5}.

Com relação ao diagnóstico, alguns aspectos são de consenso: história de início agudo dos sintomas; presença de sinais de quadro exsudativo e/ou inflamatório evidentes em ouvido médio, coanas e fossas nasais ou garganta; dor; adenomegalia satélite e febre.

As dificuldades residem na real possibilidade de estabelecer parâmetros confiáveis e reprodutíveis para verificação da presença de quadro inflamatório e/ou exsudativo. As diferentes experiências clínicas e as tecnologias disponíveis traduzem-se em diferentes aproximações diagnósticas em cerca de 50% dos casos não-complicados.

Especificamente na faringo-amigdalite a realização de culturas e do teste rápido para *Streptococcus* são recomendados, porém ainda de difícil exequibilidade em nosso meio⁶⁻⁹.

A etiologia das IVAS repousa no conhecimento da flora habitual das vias aéreas e nos microrganismos prevalentes raramente isolados. Nas faringo-amigdalites o agente causal bacteriano prevalente é o *Streptococcus* β hemolítico do grupo A. Nas OMAs e Sinusites os microrganismos prevalentes são o *Streptococcus pneumoniae*, o *Haemophilus influenzae* e a *Moraxella catarrhalis*.

A escolha do antimicrobiano deve ser guiada por este quadro. Para os clínicos e pediatras, a escolha do agente antimicrobiano é um ponto chave. Neste momento, a atenção da comunidade médica e do público em geral está dirigida para os altos custos das medicações e para os índices crescentes de resistência aos antibióticos¹⁰. Portanto a escolha judiciosa de antibacterianos vem se tornando prioritária.

A Ampicilina/Sulbactam é uma combinação de antibióticos composta por Ampicilina, um beta-lactâmico e Sulbactam, um inibidor de beta-lactamases¹¹. A adição de Sulbactam amplia consideravelmente o espectro de ação da Ampicilina incluindo o *B fragilis*, *Klebsiella* sp, *S aureus* (MS) e *H influenzae*.

A destruição do núcleo b-lactâmico das penicilinas e das cefalosporinas pelas b-lactamases de proveniência bacteriana, constitui o mecanismo clinicamente mais importante da resistência bacteriana a estes antibióticos. A ausência de ligação ao receptor pode ser causada por: 1- alterações da permeabilidade da membrana celular e/ou 2- alterações da capacidade de ligação ao local alvo e 3- destruição enzimática dos antibióticos.

A terceira destas três principais causas é a origem mais freqüente da ineficácia dos antibióticos. A resistência bacteriana causada pela produção das beta-lactamases constitui um dos mais sérios problemas da prática clínica atualmente. As b-lactamases podem ser produzidas tanto por bactérias Gram-positivas como por Gram-negativas. Elas destroem o núcleo b-lactâmico do antibiótico e, assim, tornam-no inativo. Esta destruição ocorre pela hidrólise da ligação amida do anel beta-lactâmico, resultando na produção de derivados ácidos que não possuem propriedades antibacterianas. A falência clínica surge quando é neutralizado um número suficiente de moléculas de antibiótico^{12,13}.

Unasyn® (sultamicilina) é um antibiótico desenvolvido especificamente para fazer face a estes problemas^{14,15}. É uma pró-droga dupla da ampicilina e do sulbactam, um potente inibidor de beta-lactamases. O mecanismo de ação da Ampicilina/Sulbactam depende preferencialmente da ligação do sulbactam, um inibidor suicida, com um largo número de moléculas de b-lactamases. Os fragmentos hidrolisados do sulbactam permanecem ligados de maneira

irreversível a esta enzima, formando assim um complexo inativo.

Estudos farmacocinéticos com a Ampicilina/Sulbactam demonstraram que a pró-droga inativa é bem absorvida no intestino. Na parede intestinal a Ampicilina/Sulbactam é hidrolisada em dois compostos, sulbactam e ampicilina. O total de ampicilina distribuída é aproximadamente duas vezes maior quando comparada à administração oral da ampicilina isolada. O alto nível sérico alcançado é seguido por uma ótima penetração tissular da ampicilina e sulbactam. Finalmente a rota de eliminação para ambas as drogas ativas é a urina¹⁶⁻¹⁸.

O espectro de ação da Ampicilina/Sulbactam compreende cocos e bacilos Gram positivos, Gram negativos aeróbicos e alguns anaeróbicos, a saber:

Peptococcus e *Peptostreptococcus* spp, anaeróbicos, *Streptococcus* Grupo B, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* (alpha-hemolytic), *C diphtheriae*, *Clostridium* spp (*Cl tetani*, *Cl perfringens*, *Cl botulinum*), *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae*, *E coli* (mais que 50% das cepas podem ser resistentes), *P mirabilis*, *Salmonella* spp (*S typhimurium* pode ser 30% to 40% resistente), *Shigella flexneri*, *Fusobacterium* spp.

A combinação da Ampicilina-Sulbactam (Sultamicilina) apresenta marcada sinergia. A CIM de muitos patógenos ampicilino-resistentes é reduzida, tornando-se similar àqueles organismos sensíveis da mesma espécie. A atividade da ampicilina contra organismos sensíveis permanece a mesma^{19,20}.

Por outro lado, a produção de quantidades significativas de b-lactamases tem sido associada à resistência às cefalosporinas (sendo a Cefoxitina o indutor mais potente) e às ureidopenicilinas. A incubação com concentrações subletais de sulbactam, de ácido clavulânico e de vários antibióticos b-lactâmicos mostrou que sulbactam não induzia níveis mensuráveis de b-lactamases cromossômicas, enquanto que o ácido clavulânico induzia 30% de todas as cepas estudadas.

O ácido clavulânico é, por isso, susceptível de originar uma indução significativa. Este fato está de acordo com os resultados de um estudo in vitro sobre o fator R negativo em cepas de *P. aeruginosa* resistentes à carbenicilina que sugerem a existência de um antagonismo entre a combinação de ácido clavulânico com a azlocilina, enquanto que a adição de sulbactam não parece afetar as concentrações inibitórias mínimas da penicilina. Não foi, até no momento, observado qualquer antagonismo entre o sulbactam e outros antibióticos b-lactâmicos²¹⁻²³.

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da Sultamicilina comparada à Amoxicilina/Ácido Clavulânico, no tratamento de infecções comunitárias de vias aéreas superiores, especificamente Otites, Sinusites e Faringo-amigdalites.

METODOLOGIA

Oito centros brasileiros de pesquisa participaram deste estudo, recrutando 102 pacientes, no período de 22 de março de 2002 a 4 de julho de 2003. O desenho do protocolo definiu um estudo comparativo, multicêntrico, aberto e randomizado, da Ampicilina/Sulbactam comparada à Amoxicilina/Clavulanato. Os pacientes receberam Ampicilina/Sulbactam na dose de 375 mg VO de 12/12 hs ou Amoxicilina/Clavulanato na dose de 500 mg VO de 8/8 h, após a randomização. O estudo incluiu 3 visitas médicas e sua duração máxima foi de 34 dias, consistindo de uma visita inicial (V-1), seguida de um período de tratamento com duração de 10 dias consecutivos, havendo 2 visitas posteriores de seguimento entre os dias 10 e 13 (V-2 - final do tratamento) e entre os dias 26 a 34 (V-3 - final do estudo).

Na visita 1, pacientes do sexo masculino e feminino maiores de 12 anos e com mais de 30 kg foram diagnosticados como portadores de infecções bacterianas de ouvido, nariz e/ou garganta, concomitantes ou não, através dos dados da história clínica e do exame físico. Os critérios de inclusão foram assim definidos:

- Presença de pelo menos 3 dos seguintes sinais/sintomas para pacientes portadores de sinusite: doença bifásica, definida como a presença de duas fases na doença atual; rinorréia anterior ou posterior purulenta; secreção purulenta na fossa nasal; dor na face nos maxilares ou dentes; OU

- Presença de pelo menos 3 dos seguintes sinais/sintomas para pacientes portadores de otite: a presença de dor local; febre igual ou maior que 38°C; achados otoscópicos como hiperemia timpânica; abaulamento timpânico; secreção purulenta ou muco-purulenta no ouvido médio; OU

- Presença de pelo menos 4 dos seguintes sinais/sintomas para pacientes portadores de faringo-amigdalites: início súbito, dor intensa ao engolir; aumento de volume das tonsilas; hiperemia tonsilar; presença de exsudato nas tonsilas; adenopatia cervical anterior dolorosa; febre igual ou maior que 38°C.

Os pacientes foram excluídos quando referiram: hipersensibilidade às drogas do estudo ou aos beta-lactâmicos; gravidez, amamentação ou possibilidade de engravidar durante o estudo; doenças sistêmicas específicas ou outras condições médicas, incluindo infecções virais, urinárias, e meningite, que interferissem com a avaliação da resposta terapêutica, na absorção da medicação, ou segurança da droga de estudo; tratamento com qualquer antibacteriano sistêmico dentro de um prazo de 14 dias antes da randomização; participação em estudo clínico de qualquer outra droga investigacional concomitante; doação de sangue ou hemoderivados para transfusão durante os 30 dias anteriores ao início do tratamento com as drogas de

estudo, em qualquer momento durante o estudo ou após 30 dias do término do tratamento; tratamento com alopurinol, metotrexato, probenecida e dissulfiram, ou outros medicamentos que possam interferir com a avaliação das drogas do estudo, e, valores de transaminases (ALT/SGPT ou AST/SGOT) maiores que 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN), e creatinina sérica com valores maiores que 2 vezes o LSN.

Nas visitas 1, 2 e 3, os pacientes foram submetidos a uma coleta de material para exames de segurança (Hemograma, Bioquímica e teste de gravidez, quando indicado) e avaliação clínica geral. Além disso foi realizada uma avaliação específica para sinais e sintomas decorrentes de infecções do trato respiratório superior, que incluiu os mesmos aspectos utilizados para confirmação do diagnóstico.

Avaliação da resposta clínica

A eficácia primária foi avaliada com base na resposta clínica constatada nas visitas 2 e 3 e classificada pelo investigador segundo os seguintes critérios:

Cura: ausência de todos os sinais e sintomas da doença em estudo detalhados nos critérios de inclusão.

Melhora: presença de pelo menos um dos sinais e sintomas da doença em estudo detalhados nos critérios de inclusão, sem a necessidade de prescrever outro antibiótico.

Falha: persistência de um ou mais sinais ou sintomas da doença em estudo detalhados nos critérios de inclusão, ou o surgimento de novos sinais e sintomas da doença em estudo e/ou a necessidade de usar adicionalmente outro antibiótico ou a mudança da terapia em estudo.

Segurança

Todos os eventos adversos observados ou relatados foram registrados especificando-se a data de início, a duração, a gravidade, a evolução e a possível relação com a droga em estudo. Achados alterados nos exames laboratoriais também foram relatados como eventos adversos.

Análise Estatística

A população de segurança foi formada pelos 97 pacientes que tomaram pelo menos uma dose da medicação do estudo. A população ITT (intention to treat) de eficácia foi formada pelos pacientes que receberam pelo menos uma dose do tratamento designado e tiveram pelo menos uma classificação subsequente de resposta clínica à terapêutica instituída. Ou seja, foi formada por 92 pacientes: os 97 pacientes da população de segurança menos 5 pacientes que tiveram resposta clínica desconhecida nas visitas 2 e 3. A população PP de eficácia é formada pelos pacientes que receberam pelo menos 6 doses do tratamento designado e tiveram pelo menos uma classificação subsequente de resposta clínica à terapêutica. Neste estudo

a população PP é formada pelos mesmos pacientes da população ITT pois todos tomaram pelo menos 6 doses dos medicamentos prescritos.

Para a resposta clínica foi construído o intervalo de confiança de 95% para diferença da proporção de cura e cura + melhora, entre os tratamentos. Para comparação das médias dos sinais vitais ao longo das visitas foi utilizada a Análise de Variância com Medidas Repetidas utilizando a matriz de covariâncias não-estruturada para modelar a correlação existente entre as visitas de um mesmo paciente. Essa técnica leva em conta as observações incompletas e, portanto, não elimina o paciente como um todo, caso ele não tenha todas as observações em todas as visitas. Todas as análises descritas acima requerem a suposição de normalidade dos dados que foi verificada e confirmada em todos os casos. As análises estatísticas foram realizadas pelo sistema SAS versão 8. O nível de significância adotado foi de 0.05.

RESULTADOS

Características dos pacientes

Oito centros brasileiros recrutaram 102 pacientes para o estudo. Destes, noventa e sete iniciaram o estudo e receberam pelo menos uma dose da medicação. Apenas 83 pacientes completaram os 30 dias de estudo. Os motivos pelos quais 14 pacientes foram retirados do estudo são os que se seguem: eventos adversos - 5 pacientes; retirada do consentimento pós-informado - 3 pacientes; perda de seguimento - 3 pacientes e violação do protocolo - 2 pacientes. O paciente 107 foi retirado por ter não ter comparecido na visita 3.

A Tabela 1 mostra as características dos 97 pacientes da população de segurança no início do estudo. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as características demográficas e clínicas dos pacientes nos dois grupos.

O tempo de infecção, isto é, o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico também não mostrou diferenças significativas entre os grupos, variando de 1 a 40 dias, com mediana de 4 dias em ambos os grupos (Tabela 1). O tipo de infecção apresentada pelos pacientes variou nos dois grupos apesar de a diferença não ser significativa. No grupo recebendo Amoxicilina/Clavulanato houve uma incidência maior de Sinusites e de Otites ao passo que os pacientes do grupo da Ampicilina/Sulbactam apresentaram um maior número de quadros de Faringo-amigdalites.

A Tabela 2 relaciona os sinais e sintomas que fizeram parte dos critérios diagnósticos para cada tipo de infecção. Na Tabela 3 estão apresentados os sinais e sintomas dos pacientes ao longo do estudo, isto é, no diagnóstico - visita 1 - e a evolução de cada um deles nas visitas 2 e 3.

Tabela 1. Características dos pacientes no início do estudo: idade, sexo e raça.

Característica	Amoxicilina/Clavulanato		Ampicilina/Sulbactam	
	N	%	N	%
Idade	49	100,0	48	100,0
<18 anos	7	14,3	6	12,5
18-44 anos	33	67,3	37	77,0
45-64 anos	8	16,4	5	10,5
>65 anos	1	2	0	0
Raça	49	100,0	48	100,0
Branco	39	79,6	41	85,4
Negro	8	16,3	4	8,3
Amarelo	2	4,1	2	4,2
Mestiço	0	0	1	2,1
Sexo	49	100,0	48	100,0
Masculino	19	38,8	18	37,5
Feminino	30	61,2	30	62,5
Tempo de infecção (dias)	49	100,0	48	100,0
1 a 2 dias	9	18,4	13	27,0
3 a 5 dias	25	51,0	20	41,7
6 a 10 dias	7	14,3	9	18,7
> 10 dias	8	16,3	6	12,6

Tabela 2. Tipo de infecção e sinais e sintomas ao diagnóstico

Tipo de Infecção e Sintomas ao diagnóstico	Grupo de Tratamento			
	Amoxicilina/Clavulanato (N=20)		Ampicilina/Sulbactam (N=16)	
Sinusites	N	%	N	%
Doença bi-fásica	13	65,00	9	56,25
Rinorréia purulenta anterior ou posterior	20	100,00	16	100,00
Secreção purulenta em fossas nasais	20	100,00	15	93,75
Dor na face, nos maxilares ou nos dentes	16	80,00	16	100,00
Otitis	Amoxicilina/Clavulanato (N=9)		Ampicilina/Sulbactam (N=5)	
Presença de dor local	9	100,00	5	100,00
Febre > 38° C	7	77,78	4	80,00
Hiperemia de membrana timpânica	9	100,00	5	100,00
Abaulamento de membrana timpânica	7	77,78	4	80,00
Secreção muco-purulenta no ouvido médio	7	77,78	2	40,00
Faringo-Amigdalites	Amoxicilina/Clavulanato (N=20)		Ampicilina/Sulbactam (N=26)	
Início súbito, dor intensa ao engolir	19	95,00	24	92,31
Aumento de volume das amídalas	19	95,00	21	80,77
Hiperemia de amídalas	20	100,00	26	100,00
Presença de exsudato amigdaliano	20	100,00	25	96,15
Adenopatia cervical anterior dolorosa	18	90,00	22	84,62
Febre > 38° C	15	75,00	20	76,92

Tabela 3. Proporções (%) de pacientes que apresentaram cada um dos sinais/sintomas ao longo do estudo, segundo grupo de tratamento.

Sinal/Sintoma	Amoxicilina-clavulanato			Ampicilina/Sulbactam		
	V1	V2	V3	V1	V2	V3
Cefaléia	59	9	0	81	2	14
Irritabilidade	31	6	3	38	0	2
Letargia	41	6	0	60	2	5
Drenagem nasal posterior	37	6	0	42	0	18
Rinorréia purulenta	43	4	0	38	0	9
Edema de mucosa nasal	53	23	8	48	2	23
Secreção nasal obstrutiva, epistaxe, cacosmia	37	4	0	35	0	2
Sensibilidade nos seios frontal e maxilar	41	2	0	38	2	7
Otalgia	24	4	0	29	2	2
Membrana timpânica hiperemiada e/ou abaulada	20	6	0	17	5	0
Secreção muco-purulenta em ouvido médio	33	15	0	5	11	0
Dor à deglutição	51	2	0	67	0	0
Hiperemia e/ou edema de faringe	57	11	3	75	0	9
Exsudato tonsilar	41	2	0	54	0	2
Adenopatia cervical anterior dolorosa	64	16	0	77	0	7
Febre	63	4	0	65	0	0
Tosse	35	4	0	46	2	11
Halitose	45	9	3	67	0	11
Outros	61	19	2	47	23	0

V1: visita 1 - início do estudo**V2:** visita 2 - final do tratamento**V3:** visita 3 - final do estudo**Tabela 4.** Proporção de pacientes que apresentaram cura ao final do tratamento (V2) e ao final do estudo (V3).

Proporção de Cura	Amoxicilina/Clavulanato	Ampicilina/Sulbactam	Diferença(Sult - Amox)	IC de 95% para diferença	Teste exato de Fisher
Visita 2	61.70	64.44	2.74	[-16.97; 22.46]	P=0.9327
Visita 3	93.18	97.44	4.26	[-4.69; 13.20]	P=0.6185

Tabela 5. Eventos adversos cuja causalidade não foi descartada pelo investigador.

Tipo de Evento adverso	Amoxicilina/Clavulanato	Ampicilina/Sulbactam
Dor Abdominal	1	2
Dor Abdominal epigástrica	1	0
Anemia	1	1
TGO elevada	0	1
Creatinina elevada	1	0
Diarréia	12	4
Disfonia	0	1
Borborigmo	1	1
Irritabilidade	0	1
Náusea	1	2
Sinusite	0	1
Candidíase Vaginal	1	0
Vômitos	2	0

Eficácia e resposta clínica

Não foram encontradas evidências de diferença entre os dois grupos com relação à proporção de pacientes que apresentaram cura ao final do tratamento (visita 2) ou ao final do estudo (visita 3). No grupo de pacientes que recebeu Amoxicilina/Clavulanato, as proporções de cura foram de 61.7% e 93.2% nas visitas 2 e 3. No grupo de pacientes que recebeu Ampicilina/Sulbactam, as proporções de cura foram 64,4% e 97,4%, respectivamente. Os intervalos de confiança para a diferença entre as proporções de cura dos dois grupos, bem como os resultados do teste exato de Fisher estão apresentados na Tabela 4. Quatro pacientes apresentaram falha terapêutica na terceira visita após terem referido melhora na visita 2. Destes, 3 eram do grupo Amoxicilina/Clavulanato e 1 do grupo Ampicilina/Sulbactam.

Eventos Adversos

O número de eventos adversos ao longo do estudo foi de 56 (30 no grupo da Amoxicilina/Clavulanato e 26 no grupo da Ampicilina/Sulbactam). O total de pacientes nos quais ocorreram eventos adversos foi de 34, o que representa 35% do total que participou deste estudo. Desse total, 17 pertenciam ao grupo Amoxicilina-Clavulanato e 17 ao grupo Ampicilina/Sulbactam. A proporção de pacientes que experimentou pelo menos um evento adverso é semelhante nos dois grupos ($p = 0.940$). No entanto, dentre os 34 pacientes que apresentaram eventos adversos, a proporção de pacientes com diarreia é significativamente maior no grupo Amoxicilina-Clavulanato (70,6%) do que no grupo Ampicilina/Sulbactam (29,4%), com $p = 0.0164$.

Quanto aos exames laboratoriais não foram encontradas alterações relevantes após o uso das medicações em estudo. Os valores alterados já estavam presentes na visita 1 em ambos os grupos.

Não houve eventos adversos considerados sérios, segundo os critérios do protocolo. Apenas 5 pacientes foram retirados do estudo devido a eventos adversos (2 do grupo Ampicilina/Sulbactam e 3 do grupo Amoxicilina-Clavulanato). Os 9 eventos adversos destes 5 pacientes foram: diarreia - 3 casos considerados relacionados à Amoxicilina-Clavulanato e 1 caso considerado relacionado à Ampicilina/Sulbactam; letargia - 1 caso considerado relacionado à Amoxicilina-Clavulanato; irritabilidade - 1 caso; piora da amigdalite - 1 caso; piora da sinusite - 1 caso e dor abdominal - 1 caso. Abaixo estão listados os eventos adversos com causalidade atribuída às drogas administradas. Cinco pacientes do grupo Ampicilina/Sulbactam apresentaram diarreia, porém, estão aqui colocados apenas 4 porque, em um deles, o investigador descartou a causalidade com a droga do estudo.

Medicação concomitante

Sessenta pacientes (61.8%) receberam pelo menos

uma medicação concomitante. Destes, 29 são do grupo Amoxicilina/Clavulanato e 31 do grupo Ampicilina/Sulbactam. Dentre as drogas utilizadas, as mais frequentes foram Dipirona e Paracetamol, não havendo diferença na sua utilização entre os dois grupos de tratamento.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstram a eficácia comparável da Ampicilina/Sulbactam e da Amoxicilina/Clavulanato no tratamento das infecções de vias aéreas superiores em adultos. Estes resultados são consistentes com os relatos na literatura, sobre o uso desta combinação de Ampicilina/Sulbactam no tratamento de infecções do trato respiratório superior e inferior²⁴⁻²⁶.

Não houve diferença significativa nas proporções de pacientes que apresentaram cura ao final do tratamento e ao final do estudo nos dois grupos. No grupo da Ampicilina/Sulbactam as proporções de cura aumentam de 64,4%, no final do tratamento, para 97,4% ao final do estudo. Estes resultados permitem concluir que, apesar de estarmos diante de tratamentos empíricos, uma vez que não conhecemos a verdadeira etiologia das IVAS, a Ampicilina/Sulbactam é uma droga eficaz contra as principais bactérias causadoras destas infecções no homem. No que se refere ao diagnóstico, por outro lado, o desenho do estudo permitiu verificar a acurácia dos critérios adotados que são muito semelhantes aos sinais e sintomas referidos na evolução clínica das visitas 2 e 3.

Estudos semelhantes foram realizados comparando-se a eficácia da Ampicilina/Sulbactam com Cefalosporinas de 2ª. Geração - Cefoxitina e Cefuroxima em pacientes internados, portadores de pneumonias^{27,28}. Em ambos, os resultados são comparáveis em termos de eficácia e segurança. Em todos estes estudos a cura clínica caminhou paralelamente à cura bacteriológica sendo o *S pneumoniae* o microrganismo mais frequentemente isolado. Outros trabalhos mostram o desempenho comparativo da Sultamicina com a Amoxicilina isolada ou em combinação com o Ácido Clavulânico, nas infecções respiratórias do trato inferior. A resposta clínica foi, novamente, comparável, com eficácia variando entre 84% e 94%²⁹. Em crianças, no tratamento de otites, a Ampicilina/Sulbactam mostrou-se eficaz, com porcentagens de cura clínica superiores aos observados com o uso de Cefaclor²⁴.

Do ponto de vista da segurança, em nosso estudo confirmam-se os relatos de literatura de que a Ampicilina/Sulbactam é um fármaco bem tolerado. Não houve ocorrência de eventos adversos considerados sérios e, naqueles observados, a distribuição foi semelhante nos dois grupos. Apenas a ocorrência de diarreia foi significativamente maior no grupo de pacientes recebendo Amoxicilina/Clavulanato ($p=0,016$). A presença de sintomas gastrointestinais parece ser o mais frequente evento adverso no uso

de Ampicilina/Sulbactam. Da mesma forma estes sintomas e, especificamente a diarreia, são muito frequentes no uso da Amoxicilina/Clavulanato, tornando algumas vezes difícil o seu uso, principalmente na faixa etária pediátrica. Em alguma medida nossos dados podem estar apontando para uma melhor tolerabilidade da Ampicilina/Sulbactam em comparação à Amoxicilina/Clavulanato, com relação à diarreia, conforme já relatado na literatura³⁰. Outros estudos devem se seguir para investigar este aspecto, com maiores casuísticas e em diferentes populações.

Em resumo, concluímos que a Ampicilina/Sulbactam é tão segura e eficaz quanto a Amoxicilina/Clavulanato no tratamento empírico de infecções de vias aéreas superiores em adultos, constituindo uma importante alternativa terapêutica. A observação de uma ocorrência significativamente menor de quadros de diarreia no grupo recebendo Ampicilina/Sulbactam necessita confirmação em estudos posteriores.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi financiado com recursos da Pfizer Pharmaceuticals.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004; 113(5); 1451-65.
2. Snow V, Mottur-Pilson C, Cooper RJ, Hoffman JR. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134(6); 506-8.
3. Snow V, Mottur-Pilson C, Hickner JM. Principles of appropriate antibiotic use for acute sinusitis in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134(6); 495-7.
4. Snow V, Mottur-Pilson C, Gonzales R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134(6); 487-9.
5. Rosenfeld RM. Otitis, antibiotics, and the greater good. *Pediatrics* 2004; 114(5); 1333-5.
6. Webb KH, Needham CA, Kurtz SR. Use of a high-sensitivity rapid strep test without culture confirmation of negative results; 2 years' experience. *J Fam Pract* 2000; 49(1); 34-8.
7. Needham CA, McPherson KA, Webb KH. Streptococcal pharyngitis; impact of a high-sensitivity antigen test on physician outcome. *J Clin Microbiol* 1998; 36(12); 3468-73.
8. Webb KH. Does culture confirmation of high-sensitivity rapid streptococcal tests make sense? A medical decision analysis. *Pediatrics* 1998; 101(2); E2.
9. Pitrez PM, Pitrez JL. Acute upper respiratory tract infections; outpatient diagnosis and treatment. *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79 Suppl 1; S77-S86.
10. Talan DA, Moran GJ, Pinner RW. Progress toward eliminating Haemophilus influenzae type b disease among infants and children—United States, 1987-1997. *Ann Emerg Med* 1999; 34(1); 109-11.
11. O'Brien TF and Members of Task Force 2; Resistance of bacteria to antibacterial agents; report of task force 2. *Rev Infect Dis*, 1987; (Suppl 3); S244.
12. Moosdeen F, Keeble J, Williams JD; Induction/inhibition of chromosomal b-lactamases by b-lactamase inhibitors. *Rev Infect Dis* 1986;8(5); S562-S568.
13. Acar JF, Gutmann L, Kitzis MD. Beta-lactamases in clinical isolates Spectrum implications of sulbactam/ampicillin. *Drugs* 1988; 35 (Suppl 7); 12-6.
14. Jones RN, Dudley MN. Microbiologic and pharmacodynamic principals applied to the antimicrobial susceptibility testing of ampicillin/sulbactam; analysis of the correlations between in vitro test results and clinical response. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 28(1); 5-18.
15. Lode H. Role of sultamicillin and ampicillin/sulbactam in the treatment of upper and lower bacterial respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18(3); 199-209.
16. Bello H, Dominguez M, Gonzalez G, Zemelman R, Mella S, Young HK et al. In vitro activities of ampicillin, sulbactam and a combination of ampicillin and sulbactam against isolates of Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii complex isolated in Chile between 1990 and 1998. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45(5); 712-3.
17. Cisterna R, Fresnadillo MJ, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, Martin R, Perea E et al. Ampicillin-sulbactam activity against respiratory isolates of Haemophilus influenzae. *Rev Esp Quimioter* 1998; 11(3); 245-50.
18. Okimoto N, Kurihara T, Honda N, Asaoka N, Fujita K, Ohba H et al. Clinical effect of ampicillin with beta-lactamase inhibitor (sulbactam/ampicillin) on community-acquired pneumonia in the elderly. *J Infect Chemother* 2003; 9(2); 183-6.
19. Alpuche-Aranda CM. Beta-lactamase production and the role of ampicillin/sulbactam. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(3 Suppl); S8-11.
20. Arredondo-Garcia JL. Use of ampicillin/sulbactam (sultamicillin) in the management of pediatric infections. Introduction. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(3 Suppl); S3.
21. Lopez EL, Rivas NA. Clinical use of sultamicillin (ampicillin/sulbactam) in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(3 Suppl); S12-S14.
22. Adam D. Beta-lactam antibiotics; their role in the management of infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(3 Suppl); S4-S7.
23. Kanra G. Experience with ampicillin/sulbactam in severe infections. *J Int Med Res* 2002; 30 Suppl 1; 20A-30A.
24. Adam D. Beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations in empiric management of pediatric infections. *J Int Med Res* 2002; 30 Suppl 1; 10A-19A.
25. Zhu XL, Wong WK, Yeung WM, Mo P, Tsang CS, Pang KH et al. A randomized, double-blind comparison of ampicillin/sulbactam and ceftriaxone in the prevention of surgical-site infections after neurosurgery. *Clin Ther* 2001; 23(8); 1281-91.
26. Allewelt M, Schuler P, Bolcskei PL, Mauch H, Lode H. Ampicillin + sulbactam vs clindamycin +/- cephalosporin for the treatment of aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(2); 163-70.
27. Geckler R. A comparison of ampicillin/sulbactam and cefuroxime in the treatment of patients with bacterial infections of the lower respiratory tract. *Clin Ther* 1994; 16; 662-72.
28. Weigelt JA. A comparison of ampicillin/sulbactam and cefoxitin in the treatment of bacterial skin and skin-structure infections. *Adv Ther* 1994;11; 183-91.
29. Bluestone CD; Role of sulbactam/ampicillin in the treatment of bacterial infections of the upper respiratory tract of children. "Sulbactam; Worldwide Clinical Experience", 15th International Congress of Chemotherapy; Istanbul, Turkey, July 21, 1987.
30. Gilbert DN, Moellering Jr RC, Sande MA. In; The Sanford "Guia para Terapêutica Antimicrobiana" 33ª edição 2003/2004 em português. EPUC. São Paulo.