

EFICÁCIA, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DA AZITROMICINA VERSUS AMOXICILINA NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES BUCO-DENTÁRIAS

JOÃO CARVALHO*; JORGE LEITÃO**; ARLINDO ALMEIDA***; PATRICIA FONSECA****; MIGUEL GOUVEIA*****; ANA MORGADO*****; CRISTIANA PEREIRA*****

RESUMO

Estudo multicêntrico, aberto, prospectivo, randomizado comparativo, da Azitromicina vs Amoxicilina, no tratamento de infecções buco-dentárias agudas. Foram incluídos 58 doentes, adultos de ambos os sexos, dos quais 30 foram randomizados no grupo da azitromicina e 28 no grupo da amoxicilina. Os regimes posológicos utilizados foram, toma única de 500 mg de azitromicina durante 3 dias ou 2 g de amoxicilina, por dia, divididos em duas tomas, durante 8 dias, respectivamente. Não se verificaram diferenças significativas entre os fármacos ambos se tendo revelado eficazes, seguros e bem tolerados. Observou-se cura clínica na totalidade dos doentes com um rápido desaparecimento dos sinais e sintomas. Foram reportados 6 eventos adversos 3 em cada grupo, a maioria dos quais relacionados com o foro gastrointestinal. Apenas um doente, do grupo da amoxicilina, abandonou o estudo devido a eventos adversos. Conclui-se que a azitromicina se mostrou tão eficaz e bem tolerada como a amoxicilina sendo de destacar a comodidade posológica e o curto regime de administração da azitromicina o que indubitavelmente favorece a adesão dos doentes à terapêutica.

Palavras-chave: azitromicina, macrólidos

ABSTRACT

An open, comparative prospective, multicenter randomized study with Azithromycin vs amoxicillin, in the treatment of acute soft tissue infections of the oral cavity. A total of 58 patients were enrolled, adults male and females. Thirty of these patients were randomly allocated on azithromycin treatment group and 28 on amoxicillin treatment group. The used dosage regimen was 500 mg of azithromycin in tablets once daily during 3 days or 2 g of amoxicillin b.i.d., during 8 days, respectively. Both drugs showed to be effective and well tolerated and there were no significant differences between them. Clinical cure occurred in all patients with a rapid resolution of signs and symptoms. Adverse events were observed in 3 patients of each group, mainly related to gastrointestinal effects. Only one patient withdraws the study, in the amoxicillin treatment group, due to adverse events. This study has demonstrated that azithromycin was as effective and as well tolerated as amoxicillin allowing us to underline its comfortable posology and the short azithromycin therapeutic administration regimen favouring, a high compliance by the patients to the therapy.

Key-words: azithromycin, macrolide

*Professor Catedrático de Cirurgia Oral da Faculdade de Medicina Dentária. Universidade do Porto

**Professor Catedrático de Biomateriais da Faculdade de Medicina Dentária. Universidade de Lisboa

***Professor Auxiliar de Medicina Oral e Terapêutica da Faculdade de Medicina Dentária. Universidade de Lisboa

****Médica dentista licenciada pela Faculdade de Medicina Dentária. Universidade do Porto

*****Médico dentista licenciado pela Faculdade de Medicina Dentária. Universidade do Porto

*****Assistente de Medicina Oral da Faculdade de Medicina Dentária. Universidade de Lisboa.

*****Assistente de Biomateriais da Faculdade de Medicina Dentária. Universidade de Lisboa.

INTRODUÇÃO

O tratamento antimicrobiano desempenha um papel basilar na terapêutica de infecções buco-dentárias, ao prevenir a difusão e ao promover a resolução da inflamação. A flora oral é constituída habitualmente por 75% de microorganismos anaeróbios e aproximadamente 25% de bactérias aeróbias que se encontram distribuídas pelos vários nichos ecológicos existentes na cavidade oral, de acordo com as

suas necessidades metabólicas. O tratamento antibiótico mais eficaz das infecções buco-dentárias baseia-se tradicionalmente nos derivados de penicilina e macrólidos. Os primeiros apresentam boa eficácia, mas a emergência de resistência bacteriana e a possibilidade de reacções de hipersensibilidade representam uma limitação importante à sua utilização.¹ Os antibióticos do grupo dos macrólidos mais recentes são bem tolerados e constituem uma alternativa válida no tratamento das referidas infecções.²

A azitromicina é o primeiro de uma nova classe de antibióticos macrólidos, os azalidos. E é estável em meio ácido, sendo rapidamente absorvida no estômago, atingindo o pico sérico 2 a 3 horas após a administração de uma dose oral de 500 mg.³ A azitromicina apresenta uma longa semi-vida e uma boa distribuição nos tecidos alvos, com destaque para a mucosa oral, tecido ósseo, tecido glandular, saliva, tecidos periodontais e amígdalas⁴. Estudos efectuados demonstraram que após administração oral, os macrólidos podem atingir concentrações antibacterianas eficazes na saliva e nos tecidos periodontais, que se traduz numa melhoria clínica significativa.⁵ Além disso, a azitromicina é preferencialmente captada por fagócitos, pelo que atinge níveis mais elevados nos tecidos infectados comparativamente aos tecidos não infectados.⁶ A taxa de ligação a proteínas plasmáticas é reduzida comparativamente com outros macrólidos tais como a eritromicina.⁴ Estes valores tornam pouco provável a ocorrência de interacções medicamentosas determinadas pela ligação a proteínas plasmáticas.⁷ Da análise global dos dados colhidos de diversos estudos realizados nos Estados Unidos, Europa e América do Sul, não se demonstrou interacção clínica ou farmacológica entre a azitromicina e os contraceptivos orais.⁸ A azitromicina é parcialmente metabolizada e eliminada lentamente do organismo, principalmente na sua forma inalterada através da biliar.⁹

Dados de ensaios clínicos preliminares demonstraram a eficácia da azitromicina no tratamento de infecções buco-dentárias¹⁰, em que foram

identificadas bactérias anaeróbias e bacilos Gram-negativos, *Phorphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*,⁹ o que permite aconselhar a sua utilização. Atendendo à reduzida experiência nacional de utilização de azitromicina, no tratamento de infecções buco-dentárias, procedeu-se à realização de um estudo clínico comparativo a amoxicilina, no tratamento em regime ambulatorio de doentes portadores de Abscesso Periodontal Agudo, Periodontite Periapical, Pericoronarite do Terceiro molar e Alveolite Pós-extracção.

MATERIAL E MÉTODOS

Delineamento experimental

Estudo multicêntrico, aberto, prospectivo randomizado com o objectivo de determinar a eficácia, segurança e tolerabilidade clínicas, da Azitromicina em infecções buco-dentárias agudas. Este estudo foi realizado na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto e na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa, após parecer favorável das Comissões de Ética.

Neste estudo foram incluídos 58 doentes adultos de ambos os sexos, dos quais 30 doentes foram randomizados para o tratamento com Azitromicina e 28 para o tratamento com Amoxicilina.

Doentes

Foram incluídos 58 adultos de ambos os sexos, tratados em regime ambulatorio com os diagnósticos de Abscesso Periodontal Agudo, Periodontite Periapical, Pericoronarite do 3º Molar ou Alveolite Pós-extracção, dos quais 30 foram randomizados para o tratamento com Azitromicina e 28 para o tratamento com a Amoxicilina.

O intervalo de tempo decorrido entre o início da sintomatologia clínica e a inclusão no estudo não excedeu uma semana. Os doentes deram previamente o seu consentimento informado e foram randomizados para cada um dos fármacos em função de uma lista fornecida antecipadamente a cada centro. Os critérios de

exclusão incluíram, nomeadamente, história de alergia, intolerância ou interações com os fármacos do estudo; tratamento prévio com outro antibiótico; tratamento concomitante com corticóides; gravidez ou amamentação; doentes com patologias sistémicas graves (i.e. SIDA, neoplasias, insuficiência renal ou hepática), ou com doenças psicológicas ou comportamentais limitantes do cumprimento do protocolo.

Avaliação clínica

Os doentes foram avaliados em 3 visitas: - 1) Visita de Inclusão (dia 1); 2) Visita de Acompanhamento (dias 8 a 12) e 3) Visita de Fim do Estudo (dias 28 a 32). Na Visita de Inclusão foram registados os dados demográficos, feita a história clínica bem como um exame médico objectivo. Adicionalmente procedeu-se à colheita de sangue e urina para análises de rotina (hemograma e bioquímica da função renal e hepática) no início e final do estudo. Sempre que possível foram colhidas amostras para exame bacteriológico, directo e cultural. Quando indicados foram realizados exames radiológicos intra-orais. Em cada visita foram registados os sinais e sintomas que constituíram os parâmetros de avaliação clínica: 1) Dor; 2) Tumefacção local; 3) Edema facial e 4) Rubor. Foram classificados de acordo com a seguinte escala: 0 = ausente; 1 = ligeiro; 2 = moderado; 3 = severo. Foi também registada a temperatura corporal. Uma vez estabelecido o diagnóstico procedeu-se ao controlo clínico e evolutivo dos sinais e sintomas específicos de cada entidade nosológica incluída no estudo, (Abscesso Periodontal Agudo; Periodontite Periapical; Pericoronarite do 3º Molar e Alveolite Pós-extracção). Em cada visita foi colhida informação relativa a eventuais medicações concomitantes, à ocorrência de possíveis eventos adversos, bem como, a adesão do doente à terapêutica. Na Visita de Fim de Estudo foi feita a avaliação final da eficácia e tolerabilidade dos fármacos em estudo com base nos parâmetros referidos. Os resultados foram expressos segundo os seguintes critérios: Cura - Desaparecimento de

todos os sinais e sintomas da infecção; Melhoria - Desaparecimento parcial ou diminuição dos sinais e sintomas; Falência - Ausência de alteração ou agravamento dos sinais e sintomas da infecção Recorrência - Desaparecimento ou melhoria dos sinais e sintomas da infecção seguido do seu reaparecimento ou agravamento. Não avaliável - Descrição das razões que impossibilitaram a determinação da eficácia.

Os regimes posológicos utilizados foram, no grupo da Azitromicina uma dose por os diária de 500 mg, durante 3 dias e no grupo da Amoxicilina 1 g por os de 12 em 12 horas, durante 8 dias.

Análise estatística dos resultados

A informação recolhida para este estudo incluiu variáveis demográficas (idade, sexo e etnia), antropométricas (altura e peso), de diagnóstico da entidade nosológica, terapêutica concomitante, história clínica do doente, resultados laboratoriais, evolução de sinais e sintomas (dor, tumefacção local, edema facial, rubor) e eficácia clínica (classificada como: cura/ melhoria/ falência/ recorrência).

Relativamente à análise descritiva, procedeu-se ao cálculo de medidas de tendência central e dispersão (média, mediana, desvio e erro padrão, máximo, mínimo) para as variáveis contínuas e a análise de frequências para as variáveis qualitativas. A eficácia comparativa dos fármacos foi avaliada utilizando o teste t de Student, para as variáveis contínuas com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney, no caso contrário. As associações entre variáveis qualitativas foram testadas utilizando o teste de qui-quadrado ou o de Fisher.

A avaliação da eficácia clínica ao longo das três visitas, foi efectuada através do teste de Wilcoxon, para amostras emparelhadas.

RESULTADOS

As características demográficas e antropométricas dos doentes randomizados estão descritas no quadro I e revelam que a população incluída nos dois grupos de tratamento

Quadro I - Características demográficas e antropométricas

CARACTERÍSTICA	AZITROMICINA (n = 30)	AMOXICILINA (n = 28)
Sexo Masculino/feminino	11/19	5/23
Idade (média)	41,4 (± 14)	31 (± 11)
Altura (média)	163 (±10)	165 (±8)
Peso (média)	66,3 (± 11)	63,6 (±10)

foi globalmente idêntica, no que diz respeito ao sexo, altura e peso, embora se tenham observado algumas diferenças relativamente à idade.

As situações clínicas observadas dos doentes incluídos no estudo, foram as seguintes: Periodontite Periapical (n = 29; 50%); Abscesso Periodontal Agudo (n = 22 ; 37,9%); Alveolite Pós-extração (6 ; 10%) e Pericoronarite do 3º Molar (n= 1; 1,7%). A sua distribuição por cada grupo encontra-se descrita no quadro II.

Dos 58 doentes incluídos, 51 completaram o estudo. Dos 7 doentes que abandonaram o estudo, 3 pertenciam ao grupo da azitromicina e 4 ao da amoxicilina, seis destes doentes abandonaram por falta de colaboração e, num doente medicado com amoxicilina, à ocorrência de eventos adversos.

EFICÁCIA CLÍNICA

Nos 51 doentes avaliados, sob o ponto de vista da eficácia clínica, ambos os fármacos proporcionaram uma evolução rápida e favorável dos sinais e sintomas gerais submetidos a avaliação, (dor, tumefacção local, edema facial e rubor). Esta redução marcada dos sinais e sintomas, ocorreu entre a 1ª e a 2ª visita, sendo que na visita 3 estes se encontravam ausentes, confirmando assim o critério de cura clínica. A evolução destes parâmetros de avaliação clínica, comparativos entre os dois fármacos, poderá ser visualizada nas figuras 1 a 8.

Quadro II – Situações Clínicas

DIAGNÓSTICO	AZITROMICINA n = 30	AMOXICILINA n = 28
Periodontite Periapical	14 (46,7%)	15 (53,6%)
Abscesso Periodontal Agudo	13 (43,3%)	9 (32,1%)
Alveolite Pós-extração	3 (10%)	3 (10,7%)
Pericoronarite do 3º Molar		1 (3,6%)

Fig. 1 - Distribuição dos doentes por intensidade da dor.

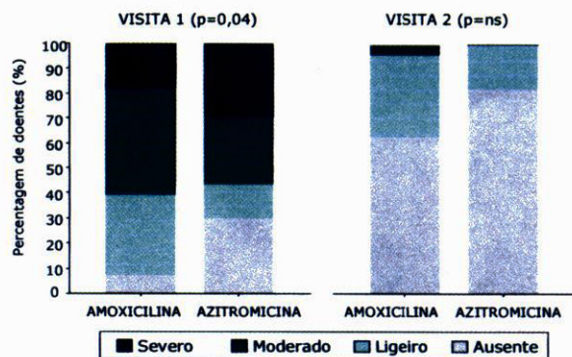


Fig. 2 - Evolução comparativa da intensidade da dor entre a visita 1 e 2

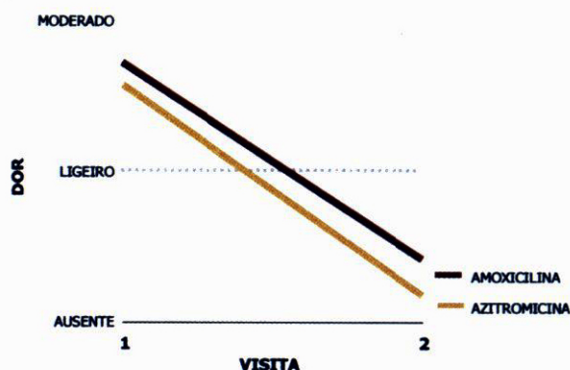


Fig. 3 - Distribuição dos doentes por severidade da tumefacção local

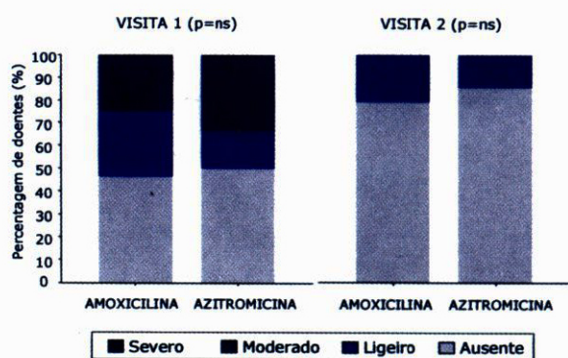


Fig. 4 - Evolução da severidade da tumefacção entre a visita 1 e 2

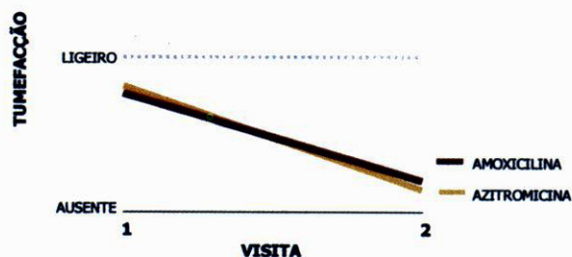


Fig. 5 - Distribuição dos doentes por severidade do edema facial

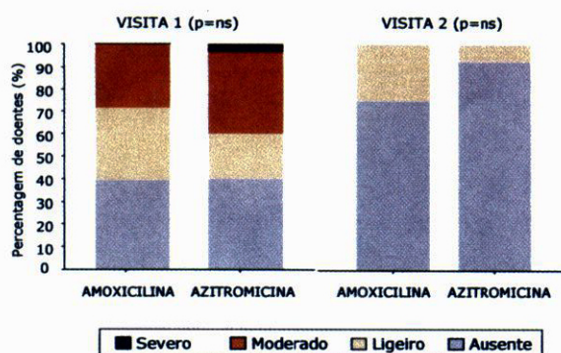


Fig. 6 - Evolução da severidade do edema entre as visita 1 e 2

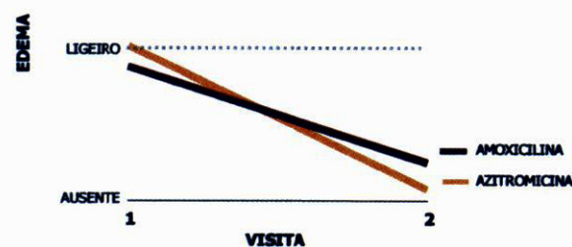


Fig. 7 - Distribuição dos doentes por intensidade do rubor

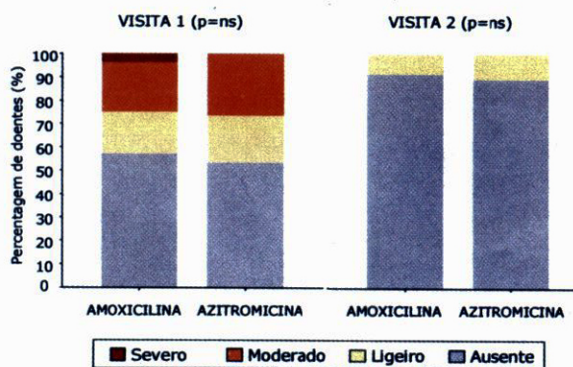
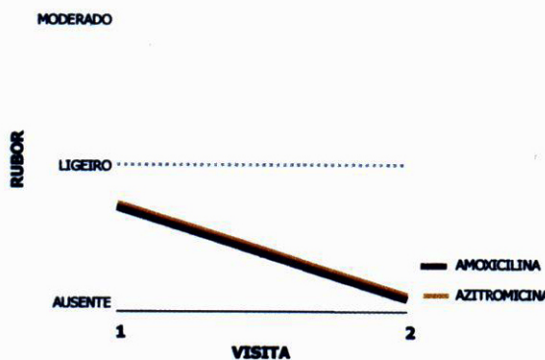


Fig. 8 - Evolução da intensidade do rubor entre a visita 1 e 2



Quadro III – Avaliação Final

EFICÁCIA CLÍNICA	AMOXICILINA	AZITROMICINA	TOTAL
Cura	23	27	50
Melhoria	--	1	1

Os sinais e sintomas específicos característicos de cada situação clínica, evoluíram de uma forma favorável e rápida nos dois grupos experimentais, tendo sido praticamente eliminados da 1ª para a 2ª visita, não se tendo verificado diferenças significativas na comparação entre os grupos terapêuticos.

A avaliação final da eficácia clínica, de acordo com o critério definido no protocolo, encontra-se no quadro III.

TOLERABILIDADE E SEGURANÇA

Ambos os fármacos revelaram-se seguros respeitantes às funções renal e hepática. Não se verificaram alterações clinicamente significativas entre os parâmetros bioquímicos durante o estudo (visita 1/visita 3) nem variações significativas na comparação entre os grupos.

Registaram-se três casos (10%) de eventos adversos, no grupo da Azitromicina, um doente com diarreia, outro com flatulência e um outro com sonolência. No grupo da Amoxicilina observaram-se eventos adversos em três (11%) doentes (um-diarreia, um- flatulência um- gastralgias). A intensidade destes efeitos adversos foi ligeira a moderada em ambos os grupos, e apenas um doente medicado com Amoxicilina suspendeu a terapêutica devido a gastralgias.

DISCUSSÃO

Devido à grande diversidade da flora oral, as infecções buco-dentárias são na maioria das vezes de etiologia polimicrobiana, incluindo anaeróbios e aeróbios, o que dificulta um diagnóstico preciso obrigando a uma antibioticoterapia de largo espectro, não precedida de colheita bacteriológica e antibiograma.

A terapêutica antimicrobiana tem um papel importante no tratamento de infecções de ori-

gem buco-dentárias de que destacamos entre outras, a periodontite periapical, a pericoronarite do terceiro molar e a alveolite pós-extração, situações incluídas no estudo. Em Medicina Dentária, o tratamento com antibióticos macrólidos foi proposto não só para tratamento das infecções agudas, mas também como terapêutica coadjuvante ou profiláctica em cirurgia periodontal e de processos inflamatórios crónicos.

Em estudos in vitro demonstrou-se que a Azitromicina é activa contra uma variedade muito grande de microorganismos implicados nas infecções buco-dentárias, quer bactérias anaeróbicas quer bacilos gram negativos, incluindo a *Phorphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*, e o *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.¹¹

Apesar de amplamente utilizada como primeira escolha nas infecções respiratórias, só recentemente a azitromicina entrou na farmacoterapêutica da Medicina Dentária. Por esta razão, são escassos os estudos relativos à utilização deste novo macrólido nas infecções buco-dentárias. No pequeno número de estudos existentes, este fármaco tem-se mostrado seguro, eficaz e bem tolerado à semelhança dos resultados por nós obtidos.^{11,12,13,14,15}

Por outro lado, após uma dose de 500 mg por dia durante 3 dias consecutivos, demonstrou-se que a Azitromicina permanece nos tecidos por um período de tempo de 7 a 10 dias.

Neste estudo comparou-se a Amoxicilina, fármaco usado habitualmente como primeira escolha na antibioterapia das infecções buco-dentárias agudas com a Azitromicina.

Apesar de considerados inicialmente como relevantes não foram efectuados estudos microbiológicos nos pacientes devido às dificuldades técnicas habitualmente referidas na realização dos exames de forma imediata e

esclarecedora, considerando que a cavidade oral é um meio com uma flora bacteriana muito numerosa e diversificada, e na actividade clínica diária o médico dentista não tem disponíveis os meios necessários para a realização de colheitas microbiológicas de forma imediata e eficaz. À semelhança do que ocorre diariamente, a opção antibiótica é baseada em juízos clínicos, recorrendo a antibióticos de largo espectro, sem exame bacteriológico prévio¹⁴.

Na população incluída neste estudo não foi avaliado o nível de higiene oral de cada indivíduo, nem o uso eventual de antissépticos orais, ou de medicação com analgésicos e/ou anti-inflamatórios, o que poderia ter tido influência na evolução da sintomatologia e nos resultados finais obtidos, o que se procurou obviar através da randomização. Todos estes factores devem ser considerados em futuros trabalhos.

No estudo efectuado a Amoxicilina e a Azitromicina mostraram possuir boa tolerância, o mesmo grau de segurança para o organismo e a mesma eficácia no tratamento das infecções buco-dentárias estudadas, com a vantagem desta última, devido às suas características farmacocinéticas, permitir uma posologia mais cómoda, o que se presume ser importante para os doentes, designadamente quando tratados em regime ambulatorio.

CONCLUSÕES

Pode-se concluir que relativamente ao tratamento das infecções buco-dentárias agudas incluídas neste estudo, a azitromicina, administrada numa dose diária de 500 mg per os, durante 3 dias, mostrou-se tão eficaz como a amoxicilina 1 g, per os, duas vezes ao dia, durante 8 dias, no tratamento de doentes em regime ambulatorio. O perfil de segurança foi semelhante em ambos os fármacos, que mostraram uma boa tolerabilidade.

BIBLIOGRAFIA

1. Malizia T et al. Periodontal tissue disposition of azithromycin. *J Periodontal* 1997; 68:1206-1209. Del Tacca M et al. Roxithromycin penetration into gingiva and alveolar bone of odontoiartric patients. *Chemotherapy* 1990;36:332-336.
2. Williams JD et al. Comparative in vitro activity of azithromycin, macrolides (erythromycin, clarithromycin and spiramycin) and streptogramin RP 59500 against oral organisms. *J Antimicrob Chemother* 1992;30:27-37.
3. Cooper MA et al. The pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of orally administered azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1990;26:533-538.
4. Foulds G et al. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 1990;25 (Suppl. A):73-82.
5. Del Tacca M et al. Roxithromycin penetration into gingiva and alveolar bone of odontoiartric patients. *Chemotherapy* 1990;36:332-336.
6. Gladue RP et al. In vitro and in vivo uptake of azithromycin (CP-62,993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33(3):277-82. Foulds G et al. Selection of dose regimens of azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1993;31 (Suppl. E):39-50.
7. Hopkins S. Clinical toleration and safety of azithromycin. *Am J. Med* 1991;91:40S-45S.
8. Hopkins SJ. Clinical toleration and safety of azithromycin in adults and children. *Rev Contemp Pharmacother* 1994;5:383-389.
9. Peters DH et al. Azithromycin: a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1992;44:750-799.
10. Lo Bue AM et al. Efficacy of azithromycin compared with spiramycin in the treatment of odontogenic infections. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl.E):119-127.
11. Malizia, T. Tejada, M.R.; et al, Periodontal tissue disposition of azithromycin. *J. Periodontal.*

1997, 68:1206-1209.

12. Sefton, A.; Maskell, J.P.; Beighton, D.; Whiley, A.; Shain, H.; Foyle, D.; Smith, S.; Smales, F.; Willians, J.D.. Azithromycin in the treatment of periodontal disease. Effect on microbial flora. *J. Clin Periodontology* (a). 1996, 23:998-1003.
13. Moore, P.A. Dental Therapeutic indications for the newer long-acting macrolide antibiotics. *JADA*.1999,30:1341-1343.
14. Sasaki J.; Kaneko, A; Karakida, K.; Sakamoto, H.. Comparative clinical study of azithromycin with tosufloxacin tosilate in the treatment of acute odontogenic infections. *Jpn J Antibiot*. 1995, 48:1093-1118.
15. Manso, F.J.; Bascones, A.; Vadillo.. A randomized clinical trial of azithromycin vs clatithromycin in the treatment of pericoronitis. Faculty of Odontology, Complutense University, Madrid, Spain.