



Análise descritiva preliminar da resposta clínica de pacientes com faringotonsilite, comparando a terapêutica com amoxicilina administrada duas vezes ao dia com amoxicilina administrada três vezes ao dia

A. Aguilar *, L. Huicho**, H. Trujillo***,
M. Pereira ****, S. Cahali*****, A. Miniti*****

RESUMO

Neste estudo observador-cego, cento e setenta e um pacientes com evidência clínica de faringotonsilite foram randomizados para serem submetidos ao tratamento com amoxicilina administrada duas vezes ao dia (bd) ou três vezes ao dia (tid). Este é um relatório descritivo preliminar, sendo respeitada, até o momento, a característica "observador-cego" do estudo. Assim, os grupos de pacientes estão sendo caracterizados como "Tratamento A" e "Tratamento B".

Ao final do tratamento, foi obtido um índice de cura clínica de 96,5% para os pacientes do grupo "Tratamento A" e 96,5% para os pacientes do grupo "Tratamento B", sugerindo equivalência terapêutica entre os grupos quanto à eficácia clínica. Os dois esquemas posológicos foram bem tolerados. Em conclusão, os dados apresentados sugerem que o regime terapêutico de amoxicilina administrada duas vezes ao dia (bd) seja tão eficaz quanto o regime de amoxicilina administrada três vezes ao dia (tid) para o tratamento destes pacientes, com a vantagem de poder determinar maior aderência dos doentes ao tratamento.

ABSTRACT

In this single-blind study, one hundred and seventy one patients with clinical evidence of tonsillo-pharyngitis were randomly assigned to receive treatment with either amoxycillin twice daily or amoxycillin three times daily. This is a preliminary and descriptive report and has still been kept as single-blinded. Therefore, treatment groups are characterized as "Treatment A" and "Treatment B". At the end of therapy, clinical success rates were 96,5% for the "Treatment A" group and 96,5% for the "Treatment B" group suggesting treatment equivalence between groups with regards to clinical efficacy. Both regimens were well tolerated. In conclusion, amoxycillin twice daily seems as effective as amoxycillin three times daily for the treatment of tonsillo-pharyngitis and could improve patient compliance.

* Hospital Infantil Francisco de Icaza Bustamante, Guayaquil - Equador;

** Instituto de Salud del Niño, Lima - Peru;

*** Corporacion para Investigaciones Biológicas, Medellin - Colômbia;

**** Pontifícia Universidade Católica, Porto Alegre - Brasil;

***** Hospital do Servidor Público, São Paulo - Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. A. Aguilar - Hospital Infantil Francisco de Icaza Bustamante, Guayaquil - Equador.

Este estudo recebeu o suporte da SmithKline Beecham International.

Artigo recebido para publicação no dia 18/06/1999 e aceito no dia 23/06/1999, após revisão.

Introdução

A faringotonsilite estreptocócica está entre as infecções bacterianas mais comuns da infância com o pico de incidência ocorrendo durante os primeiros anos da vida escolar ^(1,2). O patógeno envolvido é o *Streptococcus pyogenes* (β -hemolítico do grupo A) e este quadro infeccioso pode acarretar sérias complicações tais como abscesso faríngeo, febre reumática, glomerulonefrite e síndromes sépticas ^(3,4,5). A erradicação deste agente patogênico é necessária para a prevenção da febre reumática ⁽⁶⁾. É, portanto, importante diferenciar etiologias virais das bacterianas nos pacientes com faringotonsilite de tal forma que a tratamento antibiótico adequado seja fornecido quando indicado, evitando a ocorrência das complicações decorrentes desta infecção.

O tratamento da faringotonsilite é, então, dirigido para a erradicação da infecção para que sejam evitadas as complicações supurativas e não supurativas assim como promover máximo alívio sintomático durante a fase aguda da doença ⁽⁷⁻¹⁰⁾. A prescrição de penicilina durante dez dias foi estabelecida como o tratamento da faringotonsilite por *Streptococcus pyogenes* há aproximadamente cinquenta anos ⁽¹¹⁾. Nos pacientes alérgicos à penicilina, a eritromicina é o tratamento de escolha ^(12,13). Entretanto, devido ao desconforto da via intramuscular de administração da penicilina e como consequência da alta ocorrência de efeitos colaterais gastrintestinais acarretada pela administração de eritromicina, grande número de pacientes abandona o tratamento, o que aumenta as chances de recorrência e o desenvolvimento de resistência bacteriana. Assim, há justificativas para identificar tratamentos alternativos eficazes e seguros para esta infecção. A amoxicilina é uma penicilina semi-sintética de amplo espectro. Em 1974 foi evidenciado que ela era tão eficaz quanto a penicilina V para o tratamento da faringite estreptocócica ^(14,15). Desde então, grande número de estudos foram descritos demonstrando a eficácia no tratamento desta doença usando diferentes períodos de tratamento (por exemplo, um a oito dias) ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Muito da eficácia da amoxicilina se deve à sua farmacocinética favorável ⁽¹⁹⁻²¹⁾. A absorção da amoxicilina é pelo menos duas vezes maior e mais eficaz que antibióticos como a ampicilina e a penicilina, com pico na circulação sanguínea duas vezes maior, o que contribui para um efeito bactericida mais rápido. Em compara-

ção à ampicilina, a absorção de amoxicilina não é comprometida pela presença de alimento e é associada com um decréscimo na incidência de diarreia. Além disso, a penetração da amoxicilina nas secreções é mais eficiente que a da ampicilina e este nível de penetração é mantido mesmo quando a infecção começa a ser controlada. Assim, a amoxicilina continua a ser eficaz contra o patógeno mesmo quando outros agentes antibacterianos podem ter dificuldade de penetração na mucosa em regeneração. Baseado nestes dados, a amoxicilina tem sido um dos tratamentos preferidos para este tipo de infecção.

A dose de amoxicilina habitualmente recomendada para o tratamento da faringotonsilite em crianças foi baseada no regime terapêutico de 20-50mg/kg/dia administrado por via oral e dividido em três doses. Há evidências demonstrando que a redução na frequência diária das doses é mais conveniente e pode melhorar a aderência dos doentes ao tratamento ^(22,23). A remoção da dose habitualmente administrada no horário do almoço, principalmente em crianças em idade escolar, é uma clara vantagem quanto à aderência ao tratamento, além de poder determinar redução na frequência de efeitos colaterais ⁽²⁴⁾. Estudo recente demonstrou equivalência quanto à eficácia e segurança do regime terapêutico de amoxicilina administrada duas vezes ao dia durante seis dias em comparação ao regime de penicilina administrada durante dez dias em pacientes pediátricos ⁽²⁵⁾.

Este estudo cujos resultados preliminares estão sendo agora apresentados foi elaborado para examinar se a administração de amoxicilina na dose total de 45mg/kg/dia, dividida em duas doses diárias (bd), apresenta eficácia clínica não inferior a 10% do que o regime padrão de administração de amoxicilina baseado na posologia de 40mg/kg/dia, dividida em três doses diárias (tid), no tratamento da faringotonsilite em crianças.

Este regime alternativo proposto para a amoxicilina é baseado nos dados de literatura médica sobre a associação amoxicilina/clavulanato bd (do latim *bis in die*, ou seja, duas vezes ao dia). Estudos clínicos e farmacodinâmicos têm mostrado que a associação amoxicilina/clavulanato bd determinam a mesma erradicação bacteriológica e a mesma eficácia clínica que a formulação tradicional para administração três vezes ao dia (tid) em várias indicações, incluindo infecções do trato respiratório inferior, tonsilites recorrentes, otite

média aguda e sinusites⁽²⁶⁻³⁰⁾. Nestes estudos, a concentração de clavulanato nas formulações bd e tid era mantida nos adultos e reduzida nas crianças. O aumento da concentração de amoxicilina de 500mg na formulação tid para 875mg na formulação bd em adultos ou o aumento de 5 a 10mg/kg/dia para o regime bd em crianças determinou erradicação bacteriológica e sucesso clínico equivalentes entre as formulações. O melhor indicador para a erradicação bacteriológica e, conseqüentemente, para a cura clínica, é o tempo durante o qual a concentração de amoxicilina permanece acima da concentração inibitória mínima requerida para inibir o crescimento de um organismo particular ou seja, o tempo acima da MIC, sendo MIC a concentração inibitória mínima ou, "minimum inhibitory concentration". Este aspecto foi evidenciado como equivalente entre as formulações bd e tid da amoxicilina/clavulanato assim como entre as formulações bid e tid da amoxicilina.

Este estudo teve, por objetivo, comparar a eficácia e a tolerabilidade de dois esquemas posológicos de amoxicilina (45mg/kg/dia divididos em duas doses - bd - e 40mg/kg/dia divididos em três doses - tid) no tratamento de crianças com faringotonsilite bacteriana aguda.

Pacientes e Métodos

Este foi um estudo multicêntrico, observador cego, randomizado, comparativo de grupos paralelos. Pacientes ambulatoriais com idade entre 2 e 12 anos, apresentando quadro de faringotonsilite bacteriana aguda, preenchendo critérios de seleção e cujos pais e/ou responsáveis legais tenham dado consentimento por escrito, foram admitidos no estudo e submetidos, sem o conhecimento do médico responsável pelo atendimento, a um dos dois esquemas terapêuticos: amoxicilina 45mg/kg/dia via oral dividida em duas doses diárias ou amoxicilina 40mg/kg/dia via oral dividida em três doses diárias de acordo com esquema de randomização (relação 1:1 de randomização).

Na visita de seleção (Visita 1, Dia 0, Visita de Seleção), swabs de orofaringe foram obtidos de todos os pacientes com suspeita clínica de faringotonsilite bacteriana aguda para cultura e teste imunoenzimático para confirmar a etiologia bacteriana da infecção. Somente os pacientes com infecção pelo estreptococo beta hemolítico do

grupo A (pelo teste imunoenzimático) foram incluídos no estudo e randomizados.

Os pacientes incluídos no estudo foram tratados por 7 dias. Após 3 a 4 dias de tratamento, os pacientes deveriam retornar para avaliação clínica e checar a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos (Visita 2, Dia 3 - 4, "Visita Per Tratamento"). Nesta visita, todos os pacientes sem melhora ou com piora clínica poderiam ser retirados do estudo e tratamento alternativo poderia ser iniciado.

Após o período de 7 dias de tratamento (Visita 3, Dia 8 - 14, "Visita de Final de Tratamento") e no seguimento do doente (Visita 4, Dia 28, Visita de Seguimento), todos os pacientes eram avaliados para determinar a resposta clínica, resposta bacteriológica quando disponível e a ocorrência de efeitos adversos.

Como mencionado, para serem incluídos os pacientes deveriam ter teste imunoenzimático sugestivo de faringotonsilite estreptocócica além do diagnóstico clínico baseado na identificação dos critérios abaixo:

- Pelo menos um dos sinais e sintomas locais deveria estar presente: dor na faringe, eritema faríngeo, hipertrofia de tonsilas, tonsilas com exsudato purulento, adenite cervical dolorosa.
- Pelo menos um dos sinais e sintomas não específicos deveria estar presente: febre, mal-estar, náusea e/ou vômitos, anorexia, dor abdominal e cefaléia.

Pacientes não seriam incluídos no estudo se apresentassem alguma das seguintes condições:

- História de hipersensibilidade aos agentes betalactâmicos ou à cefalosporina, com risco de qualquer reação específica à medicação do estudo (segundo a informação descrita nas bulas dos produtos quanto a recomendações, precauções e contra-indicações);
- Uso de qualquer antibiótico nos 7 dias que antecederem o ingresso no estudo;
- História de qualquer condição que pudesse afetar a avaliação do paciente durante o estudo;
- Presença de processo infeccioso concomitante;
- História de disfunção renal (creatinina sérica maior que 1,5 vezes o limite superior da normalidade);
- Diagnóstico de faringite complicada (otite média aguda, sinusite aguda, abscesso faríngeo)

ou qualquer infecção grave o suficiente para requerer tratamento cirúrgico e/ou hospitalização para o tratamento de complicações associadas (crianças submetidas a tonsilectomia prévia poderiam ser incluídas no estudo);

- Uso de qualquer medicação de estudo nos últimos 30 dias ou no prazo de 5 meias vidas (o que for mais longo) antecedendo o recrutamento e/ou no início da medicação do estudo;
- História de imunodeficiência;
- História de gravidez ou amamentação ou, ainda, pacientes que na opinião do investigador, estejam sob risco de engravidar;
- História de fenilcetonúria.

Avaliações clínicas eram realizadas no ingresso do estudo (Visita de Seleção) quando o estado clínico do paciente e a gravidade da infecção eram avaliados. A mesma avaliação clínica era repetida na Visita Per Tratamento e na Visita de Final de Tratamento, assim como na Visita de Seguimento.

A segurança e a tolerabilidade da medicação eram avaliadas e os efeitos adversos registrados tanto a partir de relatos espontâneos de pacientes como em resposta a questões específicas ou, ainda, a partir da observação do médico assistente.

A variável primária de eficácia era a resposta clínica na Visita de Final de Tratamento. Caso o paciente fosse retirado do estudo, sempre que possível uma resposta clínica geral deveria ser obtida. A resposta clínica no final do tratamento é uma variável binária, derivada da evolução clínica registrada nesta visita de final de tratamento.

Comparando as avaliações do estado clínico na Visita de Seleção com as avaliações da Visita de Final de Tratamento o investigador era capaz de avaliar a resposta clínica.

A resposta clínica era caracterizada da seguinte maneira:

Cura: Resolução completa dos sinais e sintomas de tal forma que nenhum tratamento antibiótico adicional fosse necessário.

Resolução Parcial: Melhora dos sinais e sintomas de tal forma que nenhum tratamento antibiótico adicional fosse necessário.

Falência: Falta de resolução de sinais e sintomas de tal forma que pacientes fossem retirados na Visita Per Tratamento ou na Visita de Final de Tra-

tamento e a medicação do estudo fosse interrompida e um antibiótico alternativo administrado.

Indeterminada: Resposta impossível de ser avaliada.

Resultados

Este relato se refere a uma análise preliminar de natureza descritiva de cento e setenta e um pacientes nos quais o referido estudo já foi concluído. Considerando-se que este é um estudo "observador-cego" e que este é um relatório inicial, a informação quanto aos grupos de tratamento (amoxicilina bd ou tid) ainda está sendo apresentada sob a forma de "Tratamento A" ou "Tratamento B". De acordo com esta codificação, oitenta e seis pacientes foram randomizados para o grupo "Tratamento A" e oitenta e cinco pacientes foram randomizados para o grupo "Tratamento B".

Na Visita de Final de Tratamento, (Visita 3), 83 pacientes (96,5%) do grupo "Tratamento A" e 82 pacientes (96,5%) do grupo "Tratamento B" apresentaram critérios clínicos para cura, o que significa que uma resposta clínica bem sucedida foi observada em ambos os grupos, independente do regime terapêutico ao qual correspondem, bd ou tid, como está apresentado na Tabela 1.

A falência clínica foi observada em apenas um paciente no grupo "Tratamento A" e em dois pacientes no grupo "Tratamento B" (Tabela 1).

Quanto ao perfil de segurança, vinte e sete pacientes (15,8%) do total de cento e setenta e um pacientes estudados (doze no grupo A e quinze no grupo B) apresentaram efeitos adversos. A maioria dos episódios foi considerada como não sendo séria e, ainda, não relacionada ou provavelmente não relacionada à medicação do estudo. Um episódio de *rash* cutâneo (um paciente, grupo A) foi relatado como "suspeito" e o episódio "gosto amargo da amoxicilina" (um paciente, grupo A) foi considerado como possivelmente relacionado à medicação do estudo. Doze dos oitenta e seis pacientes no grupo "Tratamento A" apresentaram efeitos adversos. Dos efeitos adversos que ocorreram mais de uma vez, os mais freqüentes foram vômitos (dois pacientes) e cefaléia (dois pacientes). Quinze dos oitenta e cinco pacientes no grupo "Tratamento B" apresentaram efeitos adversos. O único efeito adverso ocorrendo mais de uma vez foi cefaléia (três pacientes). Outros efeitos adversos que ocorreram apenas uma vez no grupo estudado foram anorexia, úlceras em mucosa oral, otalgia, dor à micção, sede, gosto amargo da

amoxicilina, rash escarlatiniforme, dor na garganta, rash cutâneo, asma brônquica, oxiiuríase, faringite viral, coriza, obstrução nasal, febre baixa, dor torácica e varicela.

Tabela 1

	Tratamento A	Tratamento B
Cura	83 pacientes	82 pacientes
Resolução Parcial	2 pacientes	1 paciente
Falência	1 paciente	2 pacientes
Total	86 pacientes	85 pacientes

Discussão

Como já mencionado, este é um relatório preliminar de natureza descritiva sobre um estudo observador-cego comparando a eficácia terapêutica de duas formulações de um mesmo produto farmacêutico. Assim, para manter o sigilo dos dados e para estar de acordo com as normas universais de Boas Práticas Clínicas, a informação quanto a qual regime terapêutico da amoxicilina (bd ou tid) se referem os grupos "A" e "B" ainda está sendo mantida confidencialmente. Desta forma, os grupos de tratamento estão sendo designados apenas como "Tratamento A" e "Tratamento B". Entretanto, é fundamental destacar que tal procedimento não interfere com os dados aqui apresentados já que o principal objetivo deste estudo é demonstrar que não há diferenças quanto à resposta terapêutica quando se compara a eficácia clínica de uma nova formulação de amoxicilina (bd) com outra formulação (tid) do mesmo produto, cuja eficácia terapêutica já foi amplamente documentada na literatura médica nas últimas décadas assim como consagrada pelo sucesso de sua utilização na prática médica diária.

Este estudo demonstrou que ambos os regimes terapêuticos foram igualmente e altamente eficazes em pacientes com faringotonsilite bacteriana aguda. Percentuais elevados e, principalmente idênticos de cura clínica foram verificados em ambos os grupos na Visita de Final de Tratamento, a saber, 96,5% para o grupo A e 96,5% para o grupo B.

A eficácia de um regime posológico antibiótico administrado duas vezes ao dia é confirmada por dados farmacocinéticos e microbiológicos que correlacionam a eficácia bacteriológica e a extensão de tempo durante o qual o nível sérico do antibiótico é observado no plasma. Estudos prévios demonstraram que quando o nível plasmático do antibiótico permanece acima da concentração

inibitória mínima durante tempo equivalente a pelo menos 40% do tempo correspondente ao intervalo entre as doses⁽³¹⁾ (Tempo acima da MIC sendo MIC a concentração inibitória mínima ou "minimum inhibitory concentration") é obtida uma eficácia bacteriológica maior do que 80%⁽³²⁾.

Estes dados correspondem a dados gerados por estudos farmacocinéticos realizados previamente com voluntários normais e que estudaram a biodisponibilidade e comprovaram a bioequivalência da suspensão oral de amoxicilina nas formulações 400mg e 200mg quando administradas duas vezes ao dia (bd) com as formulações 250mg e 125mg quando administradas três vezes ao dia (tid), respectivamente⁽³³⁾.

Os efeitos adversos foram raramente observados neste estudo, em ambos os grupos, e consistentes com o que seria esperado pela administração de amoxicilina. Além disso, na maioria das vezes, tais ocorrências foram consideradas pelos médicos assistentes como não sendo sérias além de serem interpretadas como não estando relacionadas à administração da medicação do estudo.

Este estudo permite concluir que, de acordo com os dados apresentados, a administração de amoxicilina duas vezes ao dia (bd) sugere ser tão eficaz quanto a administração de amoxicilina três vezes ao dia (tid) no tratamento da faringotonsilite. Elevados e idênticos índices de cura clínica foram observados em ambos os grupos de pacientes (96,5% em ambos os grupos), com a vantagem adicional do regime de administração da amoxicilina duas vezes ao dia (bd) poder determinar melhor aderência dos pacientes ao tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Hable KA, Washington JA & Hermann EC Jr. Bacterial and viral throat flora. Clin Pediatr 1971; 10: 199-403.
- 2-McMillan JA, Sandstrom C, Weiner LB et al. Viral and bacterial organisms associated with acute pharyngitis in a school-aged population. J Pediatr 1986; 109: 747-752.
- 3-Shulman ST. Complications of streptococcal pharyngitis. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: S70-74.
- 4-Congeni BL. The resurgence of acute rheumatic fever in the United States. Pediatr Ann 1992; 21: 816-840.
- 5-Chapnick EK, Gradon JD, Lutwick LI et al. Streptococcal shock syndrome due to non-invasive pharyngitis. Clin Infect Dis 1992; 14: 1074-1077.

- 6-Dajani AS, Bisno AL, Chung KJ et al. Prevention of rheumatic fever: A statement for health professionals by the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. *Circulation* 1988; 78:1082-1086.
- 7-Denny FW. Current management of streptococcal pharyngitis. *J Fam Pract* 1992; 35: 619-640.
- 8-Nelson JD. The effect of penicillin therapy on the symptoms and signs of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3: 10.
- 9-Krober MS, Bass JW & Michels GN. Streptococcal pharyngitis. Placebo-controlled double-blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA* 1985; 453: 1271.
- 10-Randolph MF, Gerber MA, DeMeo KK et al. The effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1985; 106: 870.
- 11-Statements of American Heart Association Council on Rheumatic Fever and Congenital Heart Disease. Protection of rheumatic fever patients. *JAMA* 151:141-143.
- 12-Peter G. Streptococcal pharyngitis: Current therapy and criteria for evaluation of new agents. *Clin Inf Dis* 1992; 14 (Suppl): S218-223; S231-232.
- 13-Denny FW. Current management of pharyngitis and pharyngotonsillitis in children. A current review. *Ann Otol Rhino Laryngol* 1992; 155: 51-57.
- 14-Stillerman M, Isenberg HD & Facklam RP. Treatment of pharyngitis associated with group A streptococcus: comparison of amoxicillin and potassium phenoxymethylpenicillin. *Infect Dis* 1974; 129 (Suppl.): 1691-177.
- 15-Breese BB, Disney FA, Talpey WB & Green JL. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *J Infect Dis* 1974; 129 (Suppl.): 178-188.
- 16-Peyramoud D, Portier H, Geslin P & Cohen R. 6-day amoxicillin versus 10-day penicillin V for group A beta-haemolytic streptococcal acute tonsillitis in adults: a french multicentre, open-label, randomised study. *Scand J Infect Dis* 1996; 28:497-501.
- 17-Nyffenegger R, Riebenfeld D, Bandau KH et al. A multicentre comparative study of brodimoprim and amoxicillin therapy in the treatment of tonsillopharyngitis in adults. *J Chemother* 1993, 5(6):512-516.
- 18-Shvartzman P, Tabenkin H & Dolginov F. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin once a day. *Br Med J* 1993; 306:1170-1172.
- 19-New HC. Aminopenicillins: Clinical pharmacology and use in disease states. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1975; 11: 132.
- 20-New HC. Antimicrobial activity and human pharmacology of amoxicillin. *J Infect Dis* 1974; 129 (Suppl): 123.
- 21-Gilquin G & Gutmann L. Classification and place of penicillins among beta-lactam antibiotics: structure, mode of action, pharmacokinetics. *Rev Prat* 1988; 38(3):138-139.
- 22-Grob PR. Antibiotic prescribing practices and patient compliance in the community. *Scand J Infect Dis* 1992; 83:7-14.
- 23-Urquhart J. Ascertaining how much compliance is enough with out-patient antibiotic regimens. *Postgrad Med J* 1992; 68 (Suppl.3): S49-58
- 24-Pichichero ME, Gooch WM, Rodríguez W et al. Effective short course treatment of acute group A beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148.
- 25-Cohen R, Levy C, Doit C et al. Six-day amoxicillin vs. ten-day penicillin V therapy for group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:678-682.
- 26-Hoberman Á, Paradise J, Burch DJ. Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhoea from a new formulation of amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin) for treatment of acute otitis media in children. *Ped J Infect Dis* 1997; 16(5):463-470.
- 27-Cook RC, Zachariah J, Cree F and Harrison HE. Efficacy of twice daily amoxicillin/clavulanate ('Augmentin-duo' 400/57) in mild to moderate lower respiratory tract infection in children. *Br J Clin Pract* 1996; 50(3): 125-128.
- 28-Behre U, Burow H-M, Quinn P, Cree F and Harrison HE. Efficacy of dosing with twice daily amoxicillin/clavulanate in acute otitis media. *Infection* 1997; 25:163-166.
- 29-Calver AD, Walsh NS, Quinn PF et al. Dosing of amoxicillin/clavulanate every 12 hours is as effective as dosing every 8 hours for treatment of lower respiratory tract infection. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 570-574.
- 30-Unpublished Data.
- 31-Vogelman B, Gudmundsson S, Leggett J et al. Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *J Infect Dis* 1988; 158: 831-847.
- 32-Craig W A. Antimicrobial resistance issues of the future. *Diag Microbiol Infect Dis* 1996; 24: 213-217.
- 33-De Nucci G et al. Bioequivalence trials comparing amoxicillin 400mg bid to 250mg tid and amoxicillin 200mg bid to 125mg tid in normal healthy volunteers. Unpublished Data.