

CONCENTRAÇÕES INIBITÓRIAS MÍNIMAS DE AMOXICILINA EM MEDICAMENTO REFERÊNCIA, GENÉRICO E SIMILAR

MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION OF DIFFERENT PRESENTATIONS OF AMOXICILIN

Daga, Debora Regina*
Ito, Emily Tiemy***
Rosa, Rosimeire Takaki**
Rosa, Edvaldo Antonio Ribeiro****

RESUMO

Os estreptococos do grupo viridans são organismos comumente associados à endocardite após extrações dentais. Por isso, a profilaxia adotada antes desses procedimentos envolve o uso de penicilinas, em especial a amoxicilina. Foram determinadas as Concentrações Inibitórias Mínimas (MIC) de diferentes apresentações de amoxicilina (medicamento de referência, genérico e similar) frente cepas-padrão de estreptococos orais. Não foram detectadas diferenças estatísticas significativas na eficácia das diferentes categorias de amoxicilina e o antibiótico mostrou potência superior à preconizada pela legislação vigente.

UNITERMOS: estreptococos do grupo viridans; endocardite infecciosa; amoxicilina; Concentração Inibitória Mínima.

SUMMARY

The viridans streptococci are organisms commonly associated to post-dental extraction endocarditis. Due to this, the chemoprophylaxis adopted before such kind of procedures involves the use of penicilins, in special amoxicilin. In order to evaluate the efficiency of different presentations of amoxicilin disponible in the Brazilian market, MIC tests (Minimum Inhibitory Concentration) were carried out against oral viridans streptococci. There are no significant differences among their antimicrobial capacity.

UNITERMS: viridans streptococci; endocarditis; amoxicillin; Minimum Inhibitory Concentration.

INTRODUÇÃO

Determinados procedimentos odontológicos podem causar uma bacteremia transitória; porém bactérias presentes na corrente circulatória podem se estabelecer em válvulas cardíacas, no endocárdio ou no endotélio adjacente, induzindo a endocardite bacteriana (França et al.⁵, 2003).

Como os estreptococos do grupo *viridans* são as principais causas de endocardite após interven-

ções na cavidade bucal, a profilaxia deve ser direcionada especificamente contra esses microrganismos. A amoxicilina é a droga escolhida graças a sua melhor absorção no trato gastrintestinal, além de alcançar níveis séricos mais elevados e prolongados, os quais se encontram acima da concentração inibitória mínima para a maioria dos estreptococos bucais. O regime padrão recomendado para pacientes adultos em todos os procedimentos odontológicos é representado por uma

* Especialista em Microbiologia, Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, PR.

** Cirurgiã-Dentista, Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

*** Mestre pela Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

**** Doutor, Curso de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

única dose de 2 g de amoxicilina (04 comprimidos – 500 mg) por via oral uma hora antes do procedimento (Dajani et al.³, 1994).

No Brasil, de acordo com a Lei 9787-99 (Brasil,² 1999), os medicamentos industrializados passaram a serem classificados em medicamentos de referência, genéricos e similares. Entende-se por medicamento de referência um produto inovador registrado no órgão federal responsável pela Vigilância Sanitária e comercializado no país. O medicamento de referência deve apresentar eficácia, segurança e qualidade comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro. O medicamento genérico é um medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável. Geralmente, o medicamento genérico é produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade. Assim como o medicamento de referência, o genérico deve ter comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade junto a um órgão federal competente e deve ser designado pela DCB (Denominação Comum Brasileira) ou, na sua ausência, pela DCI (Denominação Comum Internacional). O medicamento similar é aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos e apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela Vigilância Sanitária. O fármaco similar pode diferir do medicamento de referência somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca.

Contudo, a eficácia terapêutica dos medicamentos das três categorias ainda é alvo de questionamentos por parte da classe odontológica. Diante do exposto, propôs-se analisar a eficácia de amoxicilina disponível em três diferentes apresentações comerciais (fármaco de referência, genérico e similar) contra estreptococos grupo *viridans* pela determinação das concentrações inibitórias mínimas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliadas seis amostras de amoxicilina de 500 mg representativas dos três grupos de medicamentos, sendo duas amostras de cada grupo:

Amoxil® lotes EB0037 e FC0113 (medicamento referência), Amoxicilina Ranbaxy® lotes 1240106 e 1238589 (medicamento genérico) e Amoxina® lotes 14070 e 12150 (medicamento similar).

Uma a duas cápsulas de cada grupo foram abertas e 51,20 mg dos conteúdos foram pesados. Os pós foram dissolvidos em 10 mL de tampão fosfato 100 mM pH 6,0 (NCCLS,⁹ 2001) sob agitação por 30 minutos. Procedeu-se a filtração de 5 mL das soluções em membranas de 0,22 µm. Foram tomadas alíquotas de 1 mL dos filtrados que foram transferidas para tubos limpos aos quais se adicionaram 9 mL de CAMHB-LLH (caldo Muller-Hinton com concentração de cátions balanceada e 3% de hemolisado de carneiro) Hershberger et al.⁶ (2000). Esse primeiro tubo passou a apresentar uma concentração teórica de 512 µg/mL de amoxicilina. A partir desse, foram realizadas diluições seriadas em caldo Muller-Hinton de forma a se obter concentrações decrescentes de 256 µg/mL, 128 µg/mL, 64 µg/mL, 32 µg/mL, 16 µg/mL, 8 µg/mL, 4 µg/mL, 2 µg/mL, 1 µg/mL, 0,5 µg/mL, 0,25 µg/mL e 0,125 µg/mL, 0,0625 µg/mL, 0,03125 µg/mL, 0,0156 µg/mL, 0,0078 µg/mL de amoxicilina. Foram preparadas três seqüências de tubos por medicamento com suas respectivas duplicatas.

Culturas recentes de *Streptococcus salivarius* ATCC 25975, *S. mitis* ATCC 903 e *S. sanguinis* ATCC 10556 foram diluídas até turbidez aproximada do tubo 0,5 de MacFarland (aprox. 1.5×10^8 UFC/mL). Alíquotas de 10 µL de cada bactéria foram adicionadas às séries de tubos, que foram homogeneizados em vórtex e incubados por 24 horas a 37°C em atmosfera ambiente. Um tubo-controle positivo foi adicionado a cada série, constando de 1 mL de CAMHB-LLH e 10 µL de cada bactéria.

Os resultados foram obtidos após inspeção visual reportando as menores concentrações dos medicamentos que induziram inibição de crescimento (MIC) pela ausência de turvação.

Todos os ensaios foram realizados em duplicata e repetidos em três diferentes momentos.

RESULTADOS

Os valores das menores concentrações dos diferentes medicamentos que inibiram o desenvolvimento das três espécies de estreptococos bucais estão expostos na Tabela 1.

TABELA 1 – Concentrações mínimas inibitórias (MICs)* dos diferentes medicamentos, para diferentes espécies de estreptococos bucais.

Lotes	Amoxil®		Amoxicilina Ranbaxy®		Amoxina®	
	EB0037	FC0113	1240106	1238589	14070	12150
<i>S. mitis</i> ATCC 903	0,125 µg/mL	0,250 µg/mL	0,125 µg/mL	0,250 µg/mL	0,125 µg/mL	0,250 µg/mL
<i>S. salivarius</i> ATCC 25975	0,500 µg/mL	0,250 µg/mL	0,250 µg/mL	0,250 µg/mL	0,250 µg/mL	0,250 µg/mL
<i>S. sanguinis</i> ATCC 10556	0,0312 µg/mL	< 0,003 µg/mL	0,015 µg/mL	< 0,003 µg/mL	< 0,003 µg/mL	< 0,003 µg/mL

* Valores obtidos pela media aritmética de duplicatas, em três diferentes momentos.

A confirmação do não desenvolvimento dos organismos foi conduzida tomando-se alíquotas de 100 µL dos caldos, que foram subsequentemente depositadas na superfície de placas com Ágar-Sangue. O não-desenvolvimento de colônias dos estreptococos confirmou a eficiência dos medicamentos para concentrações maiores que os das MICs.

DISCUSSÃO

Os estreptococos do grupo *viridans* são os organismos mais comumente envolvidos em episódios de endocardites infecciosas de origem bucal Doern et al.⁴ (1996). Esse grupo é subdividido em grupos menores cujos componentes dividem grande similaridade genotípica e fenotípica. Em decorrência disso, optou-se por empregar uma espécie de cada subgrupo na execução deste trabalho. Além disso, Doern et al.⁴ (1996) apontaram as três espécies como sendo comumente isoladas de pacientes com hemoculturas positivas. Para assegurar a reprodutibilidade experimental, optou-se pelo emprego das cepas-padrão.

Os resultados apresentados na Tabela 1 mostram que as três categorias de medicamentos apresentaram o mesmo poder antimicrobiano frente ao *S. mitis* ATCC 903, porém os medicamentos genérico e similar apresentaram menores valores para concentrações inibitórias mínimas. Essa discreta discrepância em relação ao esperado pode ser atribuída a problemas de ordem técnica como distribuição irregular do antibiótico durante a fase de diluições ou, ainda, à falta de repetições que pudessem confirmar ou contrariar o resultado.

De acordo com as diretrizes preconizadas pelo National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS⁹, 2001) e seguidas internacionalmente, a concentração inibitória mínima para assegurar eficiência da amoxicilina contra espécies de estreptococos do grupo *viridans* deve ser

igual ou menor que 0,25 µg/mL. Quando analisados, os resultados aqui reportados levam à inferência de que as cepas *S. mitis* ATCC 903 e *S. salivarius* ATCC 25975 seriam resistentes a amoxicilina disponível nas três categorias medicamentosas. Contudo, estudos prévios conduzidos por Longman et al.⁸ (1991), Longman et al.⁷ (1992) e Doern et al.⁴ (1996) mostram que isolados clínicos de estreptococos do grupo *viridans* só apresentam altos níveis de resistência quando são necessárias MICs maiores que 8 µg/mL para seu controle.

Do ponto de vista clínico, o efeito antimicrobiano da amoxicilina pode apresentar comprometimento frente a uma bactéria resistente, pois a concentração plasmática após administração oral de 3 g do antibiótico pode alcançar 8,5 µg/mL nas primeiras 4 horas Cannon et al.¹ (1989) e se manter em 0,125 µg/mL pelas próximas 6 horas Paulsen et al.¹⁰ (1989). De acordo com Stinson et al.¹¹ (2003) os tempos de geração de diferentes espécies de estreptococos do grupo *viridans* podem variar de 150 a 195 minutos. Mesmo as células invasoras tendo seus tempos de geração flanqueados pelo intervalo de 4 horas, os picos plasmáticos podem não serem suficientes para a inibição de cepas com MICs maiores que 8 µg/mL. A despeito destas observações, o emprego dos medicamentos referência, genérico e similar parece ainda proteger o paciente de futuras complicações por estreptococos do grupo *viridans*.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, pode-se concluir que mesmo com variações mínimas interlotes, a amoxicilina oriunda das diferentes categorias (medicamento de referência, genérico e similar) apresenta capacidade inibitória frente aos organismos empregados, com valores inferiores àqueles recomendados pela legislação vigente e pela literatura especializada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cannon PD, Black HJ, Kitson K, Ward CS. Serum amoxycillin levels following oral loading dose prior to outpatient general anaesthesia for dental extractions. *J Antimicrob Chemother.* 1984 Mar.; 13(3):285-9.
2. Brasil. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Diário Oficial da União – DOU, Brasília, 1999; 11/2/1999, Seção 1:1.
3. Dajani AS, Bawdon RE, Berry MC. Oral amoxicillin as prophylaxis for endocarditis: what is the optimal dose? *Clin Infect Dis.* 1994 Feb.;18(2):157-60.
4. Doern GV, Ferraro MJ, Brueggemann AB, Ruoff KL. Emergence of high rates of antimicrobial resistance among viridans group streptococci in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996 Apr.; 40(4):891-4.
5. França M, Grégio AMT, Rosa EAR, Westphalen FH. Endocardite infecciosa. Aspectos microbiológicos e terapêuticos. *J Bras Clin Odontol Integr.* 2003; 7(42):479-82.
6. Hershberger E, Rybak MJ. Activities of trovafloxacin, gatifloxacin, clinafloxacin, sparfloxacin, levofloxacin, and ciprofloxacin against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Mar.; 44(3):598-601.
7. Longman LP, Marsh PD, Martin MV. Amoxycillin-resistant oral streptococci and experimental infective endocarditis in the rabbit. *J Antimicrob Chemother.* 1992 Sept.;30(3):349-52.
8. Longman LP, Pearce PK, McGowan P, Hardy P, Martin MV. Antibiotic-resistant oral streptococci in dental patients susceptible to infective endocarditis. *J Med Microbiol.* 1991 Jan.;34(1):33-7.
9. NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Eleventh Informational Supplement. NCCLS document M100-S11. West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania; 2001.
10. Paulsen O, Hoglund P, Schalen C. Pharmacokinetic comparison of two models of endocarditis prophylaxis with amoxycillin. *Scand J Infect Dis.* 1989;21(6):669-73.
11. Stinson MW, Alder S, Kumar S. Invasion and killing of human endothelial cells by viridans group streptococci. *Infect Immun.* 2003 May;71(5): 2365-72.

Recebido para publicação em: 11/12/2005; aceito em: 18/04/2006.

Endereço para correspondência:

EDVALDO ANTONIO RIBEIRO ROSA
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – PUCPR
Rua Imaculada Conceição, 1155
CEP 80215-901, Curitiba, PR, Brasil
Fone: (41) 3271-1497
E-mail: edvaldo.rosa@pucpr.br