

Análise preliminar da resposta clínica de pacientes com faringotonsilite estreptocócica: comparação entre amoxicilina administrada duas vezes ao dia com amoxicilina três vezes ao dia

M. Beatriz Rotta Pereira¹, Manuel R. Pereira², Antonio Aguillar³, Luis Huicho⁴, Hugo Trujillo⁵, Samir Cahali⁶

OBJETIVO: Comparar a eficácia e a tolerabilidade de dois esquemas posológicos de amoxicilina: 45 mg/kg/dia divididos em duas doses (bd) e 40 mg/kg/dia divididos em três doses (tid) no tratamento de crianças com faringotonsilite bacteriana aguda.

MÉTODOS: Estudo multicêntrico, observador-cego, randomizado, comparativo de grupos paralelos. Cento e setenta e um pacientes ambulatoriais com idade entre 2 e 12 anos apresentando quadro de faringotonsilite bacteriana aguda foram admitidos no estudo. Além da visita de seleção, os pacientes foram avaliados com 3 dias de tratamento, no final do tratamento e com 28 dias após a admissão no estudo para verificar a resposta clínica, ocorrência de efeitos adversos, resposta bacteriológica e tolerabilidade da medicação.

RESULTADOS: A análise preliminar dos 171 pacientes, 86 randomizados para o grupo "tratamento A" e 85 para grupo "tratamento B", indica que na visita de final de tratamento, 83 pacientes (96,5%) do grupo "tratamento A" e 82 pacientes (96,5%) do grupo "tratamento B" apresentaram critérios clínicos de cura.

CONCLUSÃO: Os dados apresentados sugerem que o regime terapêutico de amoxicilina administrada duas vezes ao dia (bd) é tão eficaz quanto o regime de amoxicilina administrada três vezes por dia (tid) para o tratamento destes pacientes, com a vantagem de poder determinar maior adesão dos doentes ao tratamento.

Unitermos: Faringotonsilite estreptocócica; amoxicilina; Streptococcus pyogenes.

Preliminary analysis of patients with streptococcal tonsillopharyngitis: a comparison of amoxicillin twice a day with amoxicillin three times a day

OBJECTIVES: To compare the efficacy and tolerance of two posologic amoxicillin schemes in children with tonsillopharyngitis: 45 mg/kg/day in two doses (bid) and 40 mg/kg/day in three doses (tid).

¹ Fellow, Otorrinolaringologia Pediátrica, Universidade de Manitoba, Winnipeg, Canadá; vice-presidente, Departamento de Otorrinolaringologia Pediátrica, Sociedade Brasileira de Pediatria.

Correspondência: Rua Pe. Chagas 415/902, CEP 90570-060, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

³ Hospital Infantil, Guayaquil, Equador.

⁴ Instituto de Salud del Niño, Lima, Perú.

⁵ Corporacion para Investigaciones Biológicas, Medellin, Colômbia.

⁶ Hospital do Servidor Público, São Paulo, SP, Brasil.

MATERIALS AND METHODS: We conducted a multicentric, randomized, single-blinded study, comparing two parallel groups. One hundred and seventy-one ambulatory patients with ages between 2 and 12 years presenting acute bacterial tonsillopharyngitis were admitted in this study. Patients were evaluated in the selection visit, within three days of treatment, at the end of treatment and within 28 days after entering the study in order to verify clinical response, possible adverse effects, bacteriological response, and tolerability of the medication.

RESULTS: The preliminary analysis of the 171 patients, 86 randomized to "treatment A" group and 85 to "treatment B", indicates that in the final visit, 83 "treatment A" patients (96.5%) and 82 patients (96.5%) "treatment B" patients presented clinical criteria of cure.

CONCLUSION: The present data suggest that the therapeutic scheme of amoxicillin administered twice daily (bd) is as efficient as the three times per day scheme (tid) for the treatment of these patients, with the possible advantage of a greater adherence of patients to the treatment.

Key-words: Streptococcal tonsillopharyngitis; amoxicillin; Streptococcus pyogenes.

Introdução

A faringotonsilite estreptocócica está entre as infecções bacterianas mais comuns da infância, com o pico de incidência ocorrendo durante os primeiros anos de vida escolar (1,2). O patógeno envolvido é o *Streptococcus pyogenes* (b-hemolítico do grupo A) e este quadro infeccioso pode acarretar sérias complicações, tais como abscesso faríngeo, febre reumática, glomerulonefrite e síndromes sépticas (3-5). 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 maneira que o tratamento antibiótico adequado seja utilizado quando houver indicação, 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 para promover alívio sintomático máximo durante a fase aguda da doença (7-10). A prescrição de penicilina foi estabelecida como o tratamento da faringotonsilite por *Streptococcus pyogenes* há aproximadamente

50 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 de algumas penicilinas, e como consequência da alta ocorrência de efeitos colaterais gastrointestinais acarretada pela administração de eritromicina, grande número de pacientes abandona o tratamento, aumentando as chances de recorrência e desenvolvimento de resistência bacteriana. Assim, há justificativas para buscar tratamentos alternativos eficazes e seguros para esta infecção. A amoxicilina é uma penicilina semi-sintética de espectro amplo. Em 1974 foi demonstrado que ela era tão eficaz quanto a penicilina V para o tratamento da faringite estreptocócica (14,15). Desde então, grande número de estudos demonstraram sua eficácia no tratamento desta doença, usando diferentes períodos de tratamento (por exemplo, 1 a 8 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 a de 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 comparação à ampicilina, a

absorção da 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. Com base 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 bacteriana em crianças foi baseada no regime terapêutico de 20-50 mg/kg/dia, administrado por via oral em três tomadas diárias. Há evidências demonstrando que a redução da frequência diária das doses é mais conveniente e pode melhorar a adesão 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 adesão ao tratamento, além de poder determinar uma redução na frequência de efeitos colaterais (24). Estudo recente, realizado com pacientes pediátricos, demonstrou equivalência quanto à eficácia e segurança do regime terapêutico de amoxicilina administrada duas vezes ao dia durante 6 dias em comparação ao regime de penicilina V administrada durante 10 dias (25).

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

Este regime alternativo proposto para a amoxicilina é baseado nos dados da literatura médica sobre a associação amoxicilina/clavulanato bd (do latim *bis in die* = duas vezes ao dia). Estudos clínicos e farmacodinâmicos têm mostrado que a associação amoxicilina/clavulanato bd determina a mesma erradicação bacteriológica e a mesma eficácia clínica que a

formulação tradicional para administração três vezes ao dia (tid) em várias doenças, 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 500 mg na formulação tid para 875 mg na formulação bd em adultos, ou o aumento de 5 a 10 mg/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 (MIC) necessária para inibir o crescimento de um organismo particular. Este aspecto foi evidenciado como equivalente entre as formulações bd e tid da amoxicilina/clavulanato assim como entre as formulações bd e tid da amoxicilina.

Este estudo teve, por objetivo, comparar a eficácia e tolerabilidade de dois esquemas posológicos de amoxicilina: 45 mg/kg/dia divididos em duas doses (bd), e 40 mg/kg/dia divididos em três doses (tid) no tratamento de crianças com faringotonsilite estreptocócica 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 tendo consentimento legal por escrito de pais e/ou responsáveis legais foram admitidos no estudo e submetidos, sem o conhecimento do médico responsável pelo atendimento, a um dos dois esquemas terapêuticos: amoxicilina 45 mg/kg/dia, por via oral dividida em duas doses diárias, ou amoxicilina 40 mg/kg/dia, por via oral 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 retornaram para avaliação clínica e verificação da 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, a resposta bacteriológica quando possível e a ocorrência de efeitos adversos.

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

- presença de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas locais: dor na faringe, eritema faríngeo, hipertrofia de tonsilas, tonsilas com exudato purulento e adenite cervical dolorosa.
- presença de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas não-específicos: febre, mal-estar, náusea e/ou vômitos, anorexia, dor abdominal e cefaléia.

Pacientes não foram incluídos no estudo quando apresentaram alguma das seguintes condições:

- história de hipersensibilidade aos agentes betalactâmicos ou à cefalosporina, com risco de qualquer reação 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 (caso o antibiótico fosse a penicilina G benzatina,

este prazo era aumentado para 30 dias); 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 das complicações associadas (crianças submetidas à 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 início da medicação do estudo;
- história de imunodeficiência;
- história de gravidez ou amamentação ou, ainda, pacientes que na opinião do investigador, estivessem sob risco de engravidar;
- história de fenilcetonúria.

Avaliações do estado clínico do paciente e da gravidade da infecção foram realizadas no ingresso do estudo (visita de seleção). A mesma avaliação clínica era repetida na visita per tratamento, na visita de final de tratamento e na visita de seguimento.

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

A variável primária de eficácia foi 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 classificar a resposta clínica.

A resposta clínica foi caracterizada da seguinte maneira:

- cura: resolução completa dos sinais e sintomas de forma que nenhum tratamento antibiótico adicional fosse necessário.
- resolução parcial: melhora dos sinais e sintomas de forma que nenhum tratamento antibiótico adicional fosse necessário.
- falência: falta de resolução de sinais e sintomas de forma que pacientes fossem retirados na visita per tratamento ou na visita de final de tratamento 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 171 pacientes nos quais o referido estudo já foi concluído. Considerando-se que este é um estudo 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, 86 pacientes foram randomizados para o grupo “tratamento A” e 85 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.

O insucesso clínico foi observado em apenas um paciente no grupo “tratamento A” e em dois pacientes no grupo “tratamento B” (tabela 1).

Quanto ao perfil de segurança, 27 pacientes (15,8%) do total de 171 pacientes estudados (12 no grupo A e 15 no grupo B) apresentaram efeitos adversos. A maioria dos episódios não foram considerados sérios e, provavelmente, não foram relacionados 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 86 pacientes no grupo “tratamento A” apresentaram efeitos adversos. Neste grupo, dos efeitos adversos ocorrendo mais de uma vez, os mais frequentes foram vômitos (3 pacientes) e cefaléia (3 pacientes). Quinze dos 85 pacientes no grupo “tratamento B” apresentaram efeitos adversos. O único efeito adverso ocorrendo mais de uma vez foi cefaléia (3 pacientes). Outros efeitos adversos que ocorreram apenas uma vez nos grupos estudados foram anorexia, úlceras em mucosa oral, otalgia, dor à micção, sede, gosto amargo da amoxicilina, *rash* escarlatiniforme, dor na garganta, *rash* cutâneo, asma brônquica, faringite viral, coriza, obstrução nasal, febre baixa e dor torácica.

Discussão

Tabela 1. Resposta clínica ao final do tratamento, pacientes tratados com amoxicilina bd ou tid

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

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, a informação quanto a qual regime terapêutico da amoxicilina (bd ou tid) se referem os grupos "A" e "B" ainda está sendo mantida em confidencialidade. 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 iguais e altamente eficazes em pacientes com faringotonsilite estreptocócica 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 por pelo menos 40% do tempo correspondente ao intervalo entre as doses (30), obtém-se uma eficácia bacteriológica maior que 80% (31).

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 400 mg e 200 mg quando administradas duas vezes ao dia (bd) com as formulações 250 mg e 125 mg

quando administradas três vezes ao dia (tid), respectivamente (De Nucci et al. Dados não publicados).

Os efeitos adversos foram raramente observados neste estudo, em ambos os grupos, e consistentes com o que seria esperado pela administração da 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) parece ser tão eficaz quanto a administração de amoxicilina três vezes ao dia (tid) no tratamento da faringotonsilite estreptocócica. Índices elevados e idênticos de cura clínica foram observados em ambos os grupos de pacientes, com a vantagem adicional do regime de administração da amoxicilina duas vezes ao dia (bd) poder determinar melhor aderência dos pacientes ao tratamento.

Referências

1. Hable KA, Washington JA, Hermann Jr E. Bacterial and viral throat flora. *Clin Pediatr* 1971;10:199-403.
2. McMillan JA, Sanstrom C, Weiner Lb, et al. Viral and bacterial organisms associated with acute pharyngitis in a school-aged population. *J Pediatr* 1986;109:747-52.
3. Shulman ST. Complications of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:S70-4.
4. Congeni BL. The resurgence of acute rheumatic fever in the United States. *Pediatr Ann* 1992;21:816-40.
5. Chapnick EK, Gradon JD, Lutwick LI, et al. Streptococcal shock syndrome due to non-invasive pharyngitis. *Clin Infect Dis* 1992;14:1074-7.
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;78:1082-6.
7. Denny FW. Current management of streptococcal pharyngitis. *J Fam Pract* 1992;35:619-40.
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 penicilin therapy. *JAMA* 1985;435:1271.
 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 The American Heart Association Council on Rheumatic Fever and Congenital Heart Disease. Protection of rheumatic fever patients. *JAMA* 151:141-3.
 12. Peter G. Streptococcal pharyngitis: Current therapy and criteria for evaluation of new agents. *Clin Inf Dis* 1992;14:S218-223;S231-232.
 13. Denny FW. Current management of pharyngitis and pharyngotonsillitis in children. A current review. *Ann Otol Rhino Laryngol* 1992;155:51-7.
 14. Stillerman M, Isenberg HD, Facklam RP. Treatment of pharyngitis associated with group A streptococcus: comparison of amoxicillin and potassium phenoxymethylpenicillin. *Infect Dis* 1974;129:1691-771.
 15. Breese BB, Disney FA, Talpey WB, Green JL. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *J Infect Dis* 1974;129:178-88.
 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. *Scan 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):512-6.
 18. Schwartzman P, Tabenkin H, Dolginov F. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin once a day. *Br Med J* 1993;306:1170-2.
 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;129:123.
 21. Gilquin G, Gutmann L. Classification and place of penicillins among beta-lactam antibiotics: structure, mode of action, pharmacokinetics. *Rev Prat* 1988;38(3):138-9.
 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, Rodriguez W, et al. Effective short course treatment of acute group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. Ten days of penicillin V vs 5 days or 10 days of cefpodoxime therapy in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148(10):1053-60.
 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;15:678-82.
 26. Hoberman A, Paradise J, Burch DJ. Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhea from a new formulation of amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin) for treatment of acute otitis media in children. *Ped J Infect Dis* 1997;16(5):463-70.
 27. Cook RC, Zachariah J, Cree F, 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):125-8.
 28. Behre U, Burow HM, Quinn P, Cree F, Harrison HE. Efficacy of dosing with twice daily amoxicillin/clavulanate in acute otitis media. *Infection* 1997;25:163-6.
 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;24:570-4.
 30. Vogelmann B, Gudmundsson S, Legget J, et al. Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *J Infect Dis* 1988;158:831-47.
 31. Craig WA. Antimicrobial resistance issues of the future. *Diag Microbiol Infect Dis* 1996;24:213-7.