



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Monografia de Final de Curso

Aluno(a): Carlos Gustavo Marcondes Rossetti

Orientador(a): Francisco Carlos Groppo

Co-Orientadora: Profa. Cristiane de Cássia Bergamaschi

Ano de Conclusão do Curso: 2006

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
BIBLIOTECA**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
BIBLIOTECA**

TCC 338

Carlos Gustavo Marcondes Rossetti

Efeito do Diclofenaco Sódico sobre a biodisponibilidade salivar da Amoxicilina

Monografia apresentada ao Curso de Odontologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP, para obtenção do Diploma de Cirurgião-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo
Co-Orientadora: Profa. Cristiane de Cássia Bergamaschi

Piracicaba
2006

Índice

Agradecimentos	2
Lista de tabelas	4
Resumo	5
Introdução	6
Justificativa	9
Objetivos	9
Materiais e métodos	9
Forma de análise dos resultados	14
Resultados	15
Discussão	17
Conclusão	17
Bibliografia	18

Lista de tabelas e figuras

- Figura 1:** Halos de inibição (em mm) obtidos utilizando-se amostras de saliva em cilindros estéreis. Pág. 15
- Tabela 1 –** Halos de inibição (em mm) obtidos utilizando-se um volume de 40 μ L das concentrações de amoxicilina, em triplicata, em cilindros estéreis. Pág.15
- Figura 2:** Curva de calibração da amoxicilina (em vermelho), utilizando 40 μ L das diferentes concentrações em saliva. Pág.16
- Figura 3:** Diâmetros médios dos halos de inibição obtidos da saliva (em mm \pm DP) dos Grupos 1 e 2 obtidas de 10 voluntários. Pág. 18
- Figura 4:** Concentração da amoxicilina na saliva (em μ g/mL \pm DP) dos Grupos 1 e 2 obtidas de 10 voluntários. Pág. 19

1. Resumo

A amoxicilina é um dos antimicrobianos beta-lactâmicos mais importantes devido ao seu espectro de ação, excelente absorção por via oral, baixa taxa de efeitos colaterais e boa penetração tecidual. O diclofenaco sódico é um antiinflamatório não-esteroidal, com alto grau de atividade antiinflamatória, analgésica e antipirética. A associação entre antimicrobianos e antiinflamatórios é comum na clínica médica e odontológica. O presente trabalho teve por objetivo observar o efeito do diclofenaco sódico sobre as concentrações salivares de amoxicilina em seres humanos. Dez voluntários (homens, com faixa etária entre 20 e 30 anos) receberam dose única de 2g de amoxicilina (Grupo 1) ou 2g de amoxicilina juntamente com 100mg de diclofenaco (Grupo 2). Imediatamente antes e após 15 min, 30 min, 1 h, 1:30 h, 2 h, 2:30 h, 4 h, 6 h, 8 h e 24 h da administração dos fármacos, foram obtidas amostras de saliva (1 mL), as quais foram submetidas à dosagem através de ensaio microbiológico. Uma semana após a primeira administração, os mesmos voluntários receberam os fármacos que faltavam. Da mesma forma, foram colhidas amostras de saliva que foram ensaiadas da mesma maneira. Os resultados obtidos nos permitiram avaliar que houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) teste T de student, com relação ao diâmetro dos halos de inibição nos tempos de 1, 1:30 e 2 horas. O pico de concentração máxima (C max) de amoxicilina foi encontrado em 2 horas e foi possível detectar a concentração salivar de amoxicilina em até 6 horas. Os resultados demonstraram que o diclofenaco sódico interferiu na concentração salivar de amoxicilina.

2. Introdução

A amoxicilina é um importante componente do arsenal terapêutico antimicrobiano. Dentre os beta-lactâmicos, tem um papel importante devido ao seu espectro de ação, sua excelente absorção por via oral, sua baixa taxa de efeitos colaterais e sua boa penetração tecidual, sendo atualmente o antibiótico mais prescrito (PIRES *et al.*, 2003). Sua absorção não é alterada pela presença de alimentos no trato gastrintestinal (KOSMIDIS *et al.*, 1972), atingindo a máxima concentração salivar de 0,5 µg/ml, após cerca de 40 minutos da administração oral de 1g de amoxicilina (SMITH *et al.*, 1981).

O mecanismo de ação da amoxicilina baseia-se na inibição da síntese da parede celular, de forma semelhante à penicilina G, diferindo pela maior capacidade de penetração nas barreiras lipídicas, principalmente em microrganismos gram-negativos (WAXMAN & STROMINGER, 1983). Além disso, a amoxicilina atua na parede celular mais complexa, atingindo enzimas localizadas na face externa da membrana celular bacteriana (HANDSFIELD *et al.*, 1973).

A eliminação da droga é feita por excreção na urina em sua forma ativa, apresentando uma maior taxa de excreção quando comparada a ampicilina (CROYDON & SUTHERLAND, 1971; GORDON *et al.*, 1972), sendo que após 9h da sua administração, 50% da droga é excretada pela urina (FRASCHINI *et al.*, 1990).

Devido à sua eficácia contra a maioria dos microrganismos isolados de abscessos dento-alveolares, a amoxicilina tem sido recomendada para o tratamento das infecções bucais (AMATO-NETO *et al.*, 1985), promovendo concentrações teciduais satisfatórias (AKIMOTO *et al.*, 1994).

É também eficaz como antimicrobiano de primeira escolha para a profilaxia contra a endocardite bacteriana, para procedimentos odontológicos mais invasivos em pacientes que apresentam riscos para esta patologia. Neste caso, o regime padrão adotado para adultos é composto por uma dose de 2 g do fármaco, por via oral, 1 hora antes do

procedimento. Esta conduta é recomendada pela *American Heart Association* (AHA) devido ao fato da amoxicilina ser mais bem absorvida pelo trato gastrointestinal e proporcionar níveis séricos mais elevados e duradouros quando comparados a outros beta-lactâmicos (DAJANI *et al.*, 1997).

Dentre os métodos empregados para a determinação da concentração de amoxicilina, podem ser citados a titulação com nitrato de mercúrio (BRITISH PHARMACOPOEIA, 1988), o método microbiológico, ensaio iodométrico e método óptico (USA PHARMACOPEIA, 1990) e o espectrofotométrico (OLIVEIRA *et al.*, 2001). Para a determinação em fluidos biológicos a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) tem se mostrado eficiente (MOLINARO *et al.*, 1997).

Os relatos de comparação entre os métodos, principalmente entre o cromatográfico de alta eficiência com o microbiológico, apontam para a igualdade de resultados obtidos (CARSENTI-ETESSE *et al.*, 1998).

A amoxicilina não foi detectada na saliva, através do método de bioensaio, após a administração oral de 250mg. Entretanto, a administração de 500 mg de amoxicilina em humanos, por via oral, produziu uma concentração salivar na faixa de 0,03 a 0,07 µg/mL, sendo que a dose de 1g esta faixa foi de 0,04 a 0,2 µg/mL (SMYTH *et al.*, 1981).

O diclofenaco sódico é um agente antiinflamatório não-esteroidal (AINE) largamente utilizado devido ao seu alto grau de atividade antiinflamatória, analgésica e antipirética, além de ser bem tolerado (FRANCO, 1994). É derivado do grupo do ácido fenilacético, cujo mecanismo de ação é atribuído à inibição da atividade de cicloxigenase e prostaglandina sintetase, tendo atividade antiálgica (ANDRADE, 1999). A droga afeta também as funções renais (GEIGY, 1988) e exibe efeito antiproteinúrico em número limitado de pacientes com glomerulonefrite e função renal normal (FRANCO, 1994).

É utilizado nas formas de ácido livre, resinato, sal potássico e sal sódico, sendo que a forma de sal de potássio tem demonstrado absorção imediata e início rápido da

atividade analgésica se comparada a forma de sal sódico e a forma ácida (REINER *et al.*, 2001).

A administração oral do diclofenaco é rápida e completa, com extensa ligação as proteínas plasmáticas, em torno de 99,5% (DAVIES & ANDERSON, 1997) e rápida metabolização pelo fígado (TODD & SORKIN, 1988). Com administração oral ou intravenosa, esta droga é excretada em torno de 50 a 70% na urina e 30 a 35% nas fezes, após 96 horas, sendo somente uma mínima parte (1%) excretada intacta (WILLIS *et al.*, 1981).

Devido ao amplo uso e eficácia do diclofenaco sódico na terapêutica medicamentosa, estudos têm sido realizados para verificar os efeitos decorrentes do seu uso concomitante com outros fármacos, tais como a aspirina, a digoxina, a ciclosporina, dentre outros (DAVIES & ANDERSON, 1997). Entretanto, não existem relatos na literatura que avaliam a associação entre o diclofenaco sódico e a amoxicilina em seres humanos. Esta associação é uma prática relativamente comum na clínica médica e odontológica.

GROPPO *et al.* 2003, verificaram que o uso concomitante de diclofenaco sódico (2,5mg/kg/im) com amoxicilina (50mg/kg/vo) em ratos resultou no decréscimo de aproximadamente oito vezes a concentração sérica e tecidual da amoxicilina. Diante desse resultado, estudos avaliando a interação medicamentosa entre antimicrobianos e antiinflamatórios, em seres humanos, são de grande importância, pois a amoxicilina é o antimicrobiano mais utilizado atualmente em odontologia.

3. Justificativa

Embora a associação de diclofenaco sódico com amoxicilina tenha reduzido a concentração sérica do antimicrobiano em animais, não existem dados na literatura a respeito desse efeito na concentração salivar em humanos do antimicrobiano. Poucos também são os estudos avaliando a concentração da amoxicilina na saliva e o tempo o qual as suas concentrações salivares ultrapassam a concentração inibitória mínima ($T > MIC$) para os principais patógenos em odontologia.

Desta forma, a dosagem de amoxicilina em saliva representa uma medida não-invasiva da determinação de suas concentrações, também sendo de importância clínica odontológica para determinar em saliva o $T > MIC$ deste antimicrobiano.

Este trabalho é parte integrante da tese de mestrado da Profa Cristiane de Cássia Bergamaschi, a qual co-orientou o presente estudo.

4. Objetivos

Verificar o efeito do diclofenaco sobre a concentração salivar da amoxicilina em voluntários sadios, em função do tempo, observando ainda se a mesma atingirá a concentração inibitória mínima e a duração do tempo em que isto ocorre para os microrganismos mais comuns em Odontologia.

5. Material e Método

Delineamento Geral

Foi um estudo com dois períodos, de modo cruzado, aberto, aleatorizado, nos quais 10 voluntários sadios receberam os tratamentos.

Seleção de voluntários

Foram selecionados 10 voluntários sadios, do sexo masculino, com idade entre 20 e 30 anos e com peso considerado normal (ou com variação de $\pm 15\%$), levando-se em consideração a altura e estrutura física.

Foram considerados voluntários os indivíduos que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, cujo modelo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Piracicaba FOP/UNICAMP. A seguir, seguem-se os critérios de inclusão e exclusão dos voluntários para o presente estudo:

Crítérios de inclusão

- Homens com idade entre 20 e 30 anos;
- Peso variando $\pm 15\%$ do peso considerado normal, levando-se em consideração a altura e estrutura física;
- Classificados como sadios durante a anamnese médica;
- Aptidão em fornecer consentimento por escrito;
- Não fizeram uso de nenhuma substância antimicrobiana ou antiinflamatória nos últimos 3 meses.

Crítérios de exclusão

- Histórico de hipersensibilidade aos fármacos em estudo (reação normal ao fármaco ou idiossincrásica);
- Qualquer evidência de disfunção orgânica ou desvio clinicamente significativo do normal, em determinações físicas ou clínicas;

- História de qualquer doença psiquiátrica que possa comprometer a capacidade de fornecer consentimento por escrito;
- História de doença gastrointestinal, hepática, renal, cardiovascular, pulmonar, neurológica ou hematológica, diabetes ou glaucoma;
- Consumo de mais de 20 cigarros por dia ou que tenham dificuldade de abster-se de fumar durante o período de estudo;
- História de dependência de drogas ou consumo abusivo de álcool;
- Usarem fármacos indutores enzimáticos dentro de 30 dias ou qualquer medicação sistêmica (incluindo OTC) dentro de 14 dias antes do início do estudo;
- Tiverem participado de qualquer estudo clínico nas 6 semanas que antecedem o estudo;

Critérios para desistência ou retirada de voluntários do estudo

Os indivíduos serão informados de que será permitido deixar o estudo a qualquer momento, sem nenhum prejuízo. O indivíduo poderá ser retirado do estudo quando:

- Sofrer uma reação adversa ou reação alérgica claramente relacionada aos fármacos;
- Apresentar doença sistêmica não relacionada aos fármacos durante o estudo, sendo necessária terapia concomitante;
- Não cumprir os requerimentos do protocolo, incluindo as regras relacionadas ao uso de drogas e álcool, jejum ou falta de cooperação durante o estudo.

Medicamentos

Foram utilizadas cápsulas de 500 mg de amoxicilina - Amoxil[®] (Smithkline-Beecham) e comprimidos de 50 mg de diclofenaco sódico - Voltaren[®] (Novartis).

Grupos

Todos os procedimentos relativos aos sujeitos da pesquisa foram realizados dentro

das dependências do ambulatório médico da Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

Após o voluntário ser considerado participante da pesquisa, ele compareceu às 7:30 horas da manhã do dia marcado, em jejum de 8h, sendo feita a refeição matinal após 2 horas da ingestão do fármaco, a qual foi padronizada à todos (150ml de suco de pêsego e 1 pão francês com manteiga), evitando desta forma uma possível interferência do alimento na absorção dos fármacos. Às 8 horas da manhã foi feita a colheita da saliva controle e logo em seguida, cada voluntário recebeu 4 cápsulas de amoxicilina 500 mg (GRUPO 1) ou 4 cápsulas de amoxicilina 500 mg com 2 comprimidos de diclofenaco 50mg (GRUPO 2) por meio de sorteio, deglutidas com um copo de água (200 mL). Após a ingestão do medicamento, novas amostras de saliva foram colhidas em tempos estabelecidos. Após a colheita de 4 horas, o voluntário foi dispensado para o almoço, orientado a manter-se em baixa atividade física e abster-se de bebidas contendo xantinas (café, chá e refrigerantes à base de cola). Nos períodos subseqüentes (após 6, 8 e 24 horas) o voluntário retornou e novas amostras de saliva foram colhidas.

A partir de 1 semana da primeira colheita, os mesmos voluntários retornaram para as colheitas de amostras que faltavam para completar o estudo, sendo os mesmos procedimentos já descritos seguidos.

Colheita das amostras de saliva

Antes da administração dos fármacos, uma amostra de 0,5 mL de saliva foi colhida de cada voluntário em 2 tubos tipo eppendorf estéreis. Esta colheita foi considerada como sendo a colheita de saliva controle. Após 15 min, 30 min, 1 h, 1:30 h, 2 h, 2:30 h, 4 h, 6h, 8 h e 24 h novas amostras de 0,5 mL de saliva foram colhidas.

Após repouso de 15 minutos, o voluntário foi submetido à medida dos sinais vitais (PA, freqüência cardíaca e temperatura). Os valores obtidos deverão estar dentro dos limites aceitáveis para o procedimento de colheita, ou seja, PA sistólica menor que 150

mmHg e PA diastólica menor ou igual a 90 mmHg, frequência cardíaca entre 60 e 100 batimentos por minuto e temperatura corporal menor que 37,5°C.

Imediatamente após a colheita em cada tempo experimental, todas as amostras foram encaminhadas para o Laboratório da Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP, onde foram submetidas à centrifugação a 3000 g por 10 minutos. O sobrenadante foi transferido para tubos previamente identificados e as amostras foram congeladas a -70°C.

Dosagem salivar de amoxicilina

A saliva obtida foi utilizada para a determinação da concentração da amoxicilina através do teste microbiológico (bioensaio), utilizando *Micrococcus luteus* IAL 0636 como microrganismo teste, em meio Muller-Hinton ágar. Após o crescimento em ágar, os microrganismos foram cultivados em caldo de BHI e incubados por 18 horas em estufa à 37°C. Após este período foram feitas as padronizações das suspensões em espectrofotômetro em 800 nm, com transmitância de 80%, ajustando a concentração dos inóculos para 10^8 ufc/mL (KONEMAN *et al.*, 2001). O meio utilizado foi MHA (Mueller-Hinton ágar) próprio para este tipo de ensaio e foram dispensados 30ml deste meio em placas de petri de 150 x 20 mm.

Após ajuste do microrganismo em espectrofotômetro, os inóculos foram dispensados no meio por estriamento com swab. Sobre este ágar foram colocados 30 µL de saliva dispensados em discos de papel de filtro estéreis. Estes foram depositados (em triplicatas) nas placas inoculadas. As placas foram então fechadas e colocadas em estufa de aerobiose 37 °C durante 18 horas. Decorrido este período, foi realizada a leitura das placas com o auxílio de um paquímetro digital (Starret®). A leitura foi feita medindo-se o diâmetro da zona de inibição, incluindo o diâmetro do disco. O limite final da zona de inibição foi considerado quando nenhum crescimento visível a olho nu for observado. Ao

final, os halos de inibição foram submetidos à curva de calibração para o cálculo da concentração das amostras (**Figura 1**). A curva padrão ou de regressão foi elaborada com as diluições de 0,0035, 0,007, 0,015, 0,03, 0,06, 0,12, 0,25, 0,5, 1, 2 e 4 $\mu\text{g/mL}$ de amoxicilina em saliva pura, em triplicatas (**Tabela 1**). A partir das médias das triplicatas dos halos de inibição, foi determinada a curva de calibração, R-quadrado (R^2) e a equação de reta (**Figura 2**).

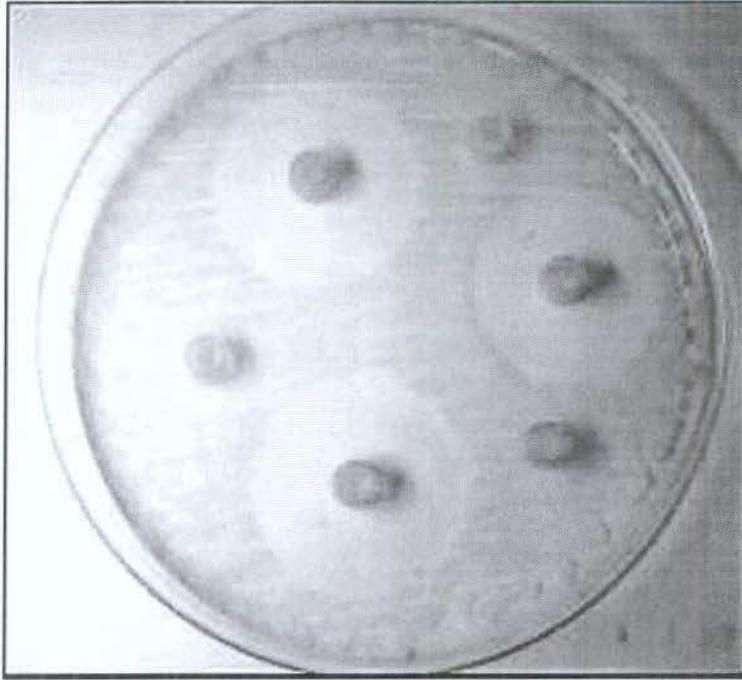


Figura 1: Halos de inibição (em mm) obtidos utilizando-se amostras de saliva em cilindros estéreis.

Tabela 1 – Halos de inibição (em mm) obtidos utilizando-se um volume de 40 μL das concentrações de amoxicilina, em triplicata, em cilindros estéreis.

4	48,15	46,5	46,83
2	43,5	43,5	43,59
1	38,8	39,5	39,62
0,5	36,86	36,98	36,7
0,25	32,79	32,15	33,36
0,125	26,75	26,02	26,02
0,06	18,7	18,9	20,6
0,03	15,9	15,9	14,84

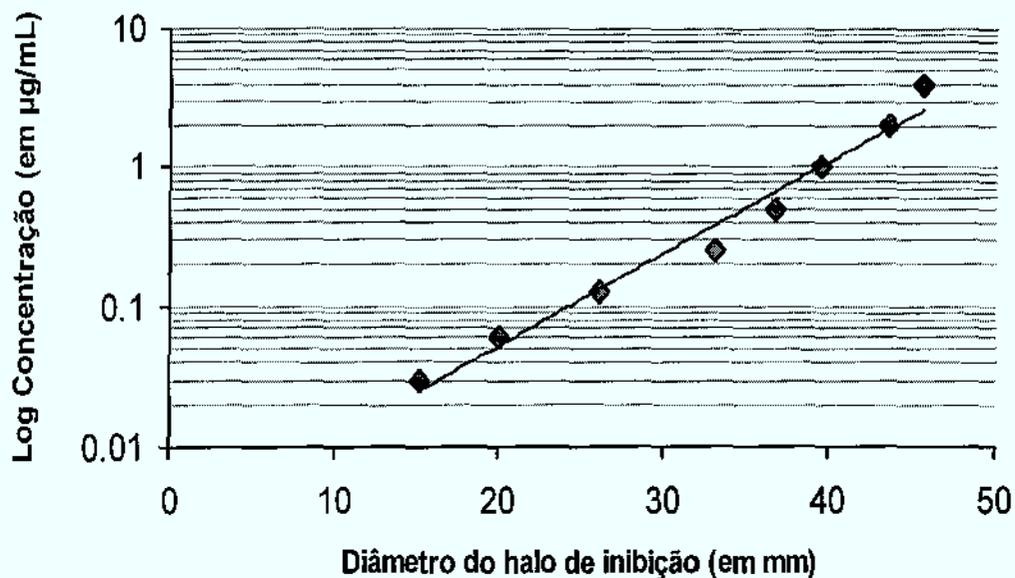


Figura 2: Curva de calibração da amoxicilina (em vermelho), utilizando 40µL das diferentes concentrações em saliva.

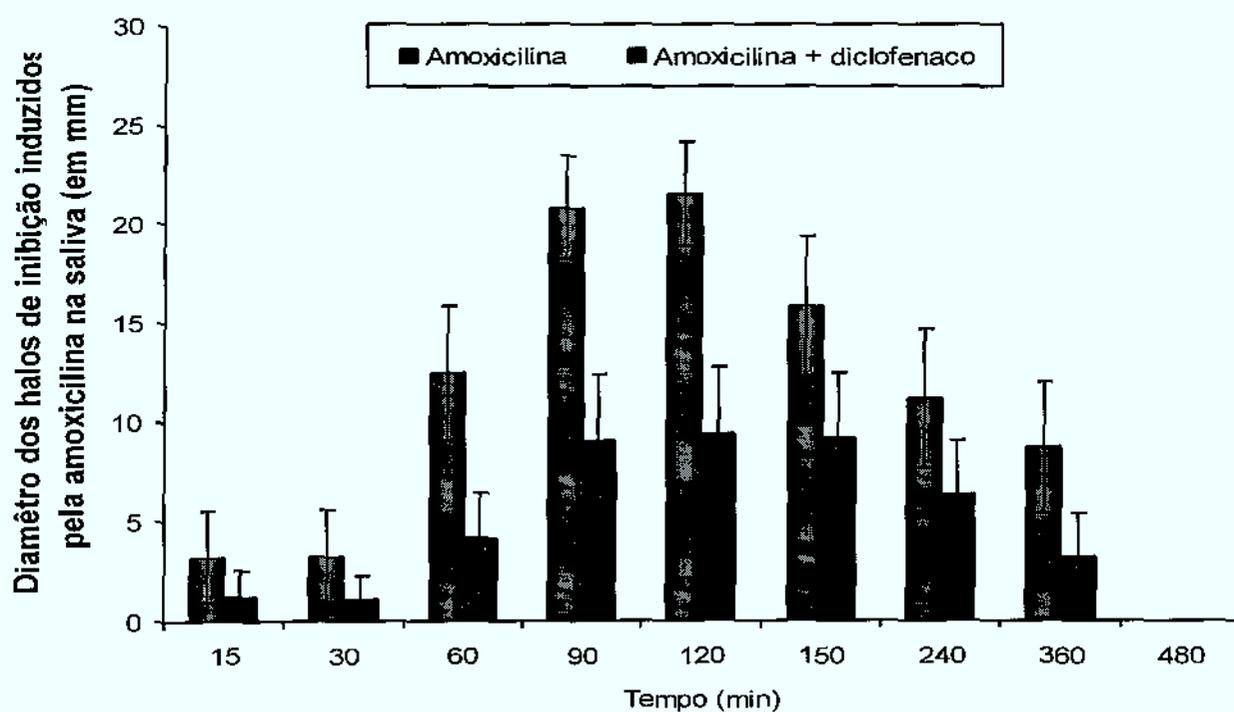
A equação da curva resultou em $y = 0.0025e^{0.1527x}$, onde y é a concentração do fármaco, x é a medida do halo de inibição (em mm) e e (exponencial). A correlação (R^2) foi de 0.975. Os limites de quantificação deste método foram de 0.03 e 4 µg/mL.

6. Forma de análise dos resultados

Os resultados obtidos com ambas as drogas serão submetidos à análise estatística com o programa JUMP 3.2.5 for Windows. A análise estatística escolhida foi o teste T de Student, com nível de significância de 5%.

7. Resultados

Diferenças estatisticamente significantes foram observadas em relação às concentrações salivares de amoxicilina (Grupo 1) e amoxicilina associada ao diclofenaco (grupo 2) ($p < 0.05$). As concentrações de amoxicilina observadas nos dois grupos estão ilustradas na figura 3.



18 **Figura 3:** Diâmetros médios dos halos de inibição obtidos da saliva (em mm \pm DP) dos Grupos 1 e 2 obtidas de 10 voluntários.

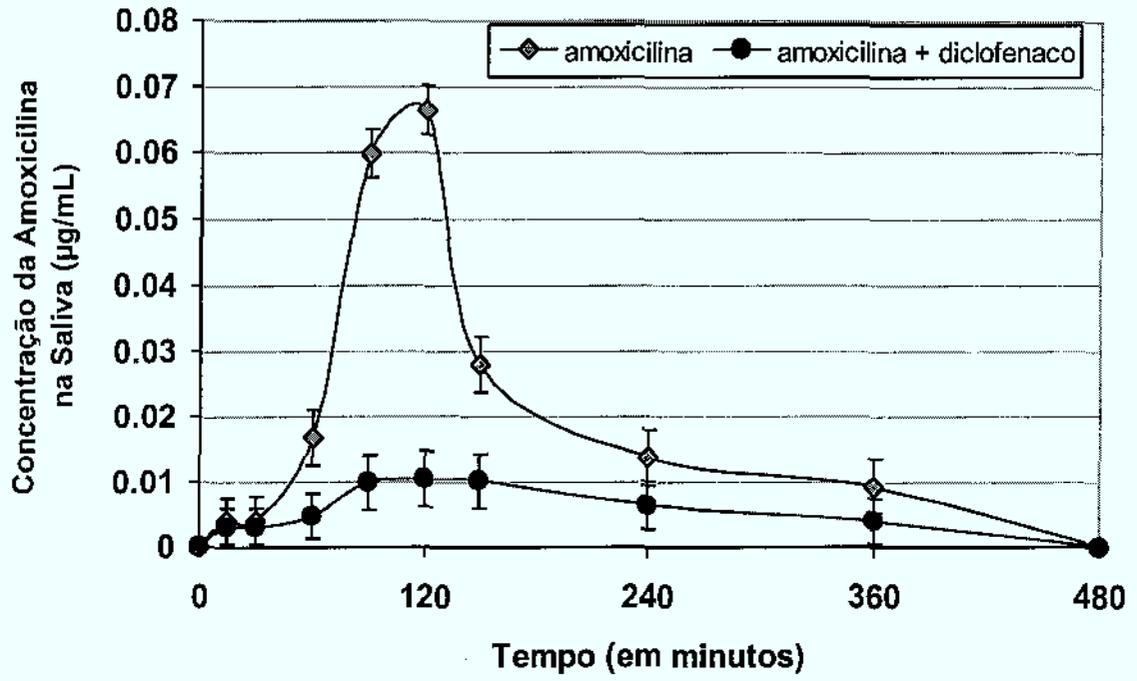


Figura 4: Concentração da amoxicilina na saliva (em $\mu\text{g/mL} \pm \text{DP}$) dos Grupos 1 e 2 obtidas de 10 voluntários.

8. DISCUSSÃO

Os resultados obtidos permitiram avaliar diferenças significantes com relação ao diâmetro dos halos de inibição nos tempos de 1, 1h30 e 2 horas. O pico de concentração máxima ($C_{\text{máx}}$) de amoxicilina foi encontrado em 2 horas e foi possível detectar a concentração salivar de amoxicilina em até 6 horas.

Vários métodos têm sido descritos para medir a amoxicilina em fluídos corpóreos, tais como cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) (PIRES *et al.*, 2003; BAGLIE *et al.*, 2005) e cromatografia líquida de fase reversa acoplada ao espectrofotômetro de massa (LC-MS-MS) (OLIVEIRA *et al.*, 2001). O método microbiológico ou bioensaio também tem sido descrito para determinação de amoxicilina em plasma (KURTZ *et al.*, 2001) e em saliva (SQUINAZI, 1980; WUST & HARDEGGER, 1993; GODDARD *et al.*, 1996). O método microbiológico foi sensível para a determinação de amoxicilina neste estudo, sendo considerado por alguns autores tão preciso quanto o HPLC na determinação da concentração de amoxicilina (KRAUWINKEL *et al.* 1993; CHARLES *et al.*, 1993).

Outros trabalhos têm demonstrado que não é possível detectar concentrações salivares de amoxicilina após administração intravenosa de amoxicilina de 500mg (GODDARD *et al.*, 1996; ORTIZ *et al.*, 2002). Entretanto, no presente estudo foi possível quantificar amoxicilina em até 6h após a administração. Provavelmente, a alta dose de amoxicilina utilizada neste estudo induziu concentrações elevadas, as quais foram suficientes para a detecção.

Usando uma dose (por via oral) de 875mg de amoxicilina, WUST & HARDEGGER (1993) detectaram níveis salivares de amoxicilina de 0,03mg/ml apenas no tempo de 2 horas, o que, segundo os autores, corresponde ao $T_{\text{máx}}$ para a concentração sérica de amoxicilina. No presente estudo, o $T_{\text{máx}}$ também foi obtido em 2 horas, o que está de acordo com outros estudos (OLIVEIRA *et al.*, 2001; PIRES *et al.*, 2003; BAGLIE *et al.*,

2005).

Na dose oral de 250mg de amoxicilina (ROBERT D. SMITH *et al.*,1981), não detectou concentração salivar de amoxicilina utilizando-se do bioensaio, sendo que nas doses orais de 500mg e 1000mg detectou concentrações máximas de 0,04µg/mL e 0,07µg/mL, respectivamente. A concentração sérica máxima das doses orais de 250mg, 500mg e 1000mg foram, respectivamente, 3,8µg/mL, 6,4µg/mL e 10µg/mL. No presente estudo, a concentração máxima na saliva atingiu um valor muito inferior (0,07µg/mL).

Em estudo prévio, Groppo *et al.* (2004) demonstraram que o diclofenaco sódico interferiu significativamente com os níveis sanguíneos de amoxicilina em ratos. Eles observaram que a interação entre os fármacos aparentemente não foi causada por interferências no metabolismo ou excreção, uma vez que a amoxicilina e o diclofenaco têm farmacocinética diferentes (ligação protéica, excreção e metabolização). Os resultados do presente estudo corroboram com estes achados prévios, uma vez que a concentração salivar de amoxicilina foi diminuída pelo diclofenaco sódico.

Considerando as propriedades antimicrobianas do diclofenaco previamente demonstradas por Annadurai *et al.* (1998), este poderia aumentar os diâmetros dos halos de inibição no teste microbiológico. Entretanto, não observamos nenhum efeito do antiinflamatório sobre o microrganismo utilizado no ensaio.

O diclofenaco sódico, diferentemente da amoxicilina (17–20%), tem alta ligação às proteínas (cerca de 99%), sugerindo que a ligação com as proteínas salivares provavelmente não tenha causado a redução da concentração salivar da amoxicilina observada.

9. Conclusão

Através da análise dos resultados do presente estudo foi possível concluir que o diclofenaco sódico diminui significativamente a concentração salivar da amoxicilina.

10. Bibliografia

1. AKIMOTO, Y.; MOCHIZUKI, Y.; UDA, A.; OMATA, H.; SHIBUTANI, J.; NISHIMURA, H.; KOMIYA, M.; KANEKO, K.; FUJI, A. Amoxicilin concentration in pus from abcess caused by odontogenic infection. **Gen. Pharmac.**, 25:111-113, 1994.
2. AMATO-NETO, V. *et al.* **Antibióticos na prática médica**. 3.ed. São Paulo, Sarvier, 1985.
3. ANDRADE, E.D. **Terapêutica medicamentosa em odontologia**. 1ª. ed. São Paulo: Artes Médicas, 1999.
4. BRITISH PHARMACOPOEIA. **Her majesty's stationary office**. London, 1.e, 31-32, 1988.
5. CARSENTI-ETESSE, H., FARINOTTI, R., DURANT, J. Pharmacokinetic parameters and killing rates in serum of volunteers receiving amoxicillin, cefadroxil or cefixime alone or associated with niflumic acid or paracetamol. **Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.**, 23(3):357-66, 1998.
6. CROYDON, E.A.P. & SUTHERLAND, R. Alfa-amino-p-hydroxybenzyl- penicillin (BRL 2333), a new semisynthetic penicillin: absorption and excretion in man. **Antimicrob. Ag. Chemother.**, 10:427-430, 1971.
7. DAJANI, A.S. *et al.* Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. **J. Am. Med. Ass.**, 277:1795-1801, 1997.
8. DAVIES, NM; ANDERSON, KE. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. **Clin. Pharmacokinet.**, 33(3):184-213, 1997.
9. FRANCHINI, F. *et al.* Pharmacokinetics and tissue distribution of amoxicillin plus clavulanic acid after oral administration in man. **J. Chemother.**, 2(3):171-7, 1990.
10. FRANCO, L.M. Determinação de bioequivalência de diferentes formulações de diclofenaco de potássio. Campinas, 1995. 90p. Tese (Mestrado em Ciências - Área