

AS NOSSAS LEITURAS/OUR READINGS

Coordenador: Renato Sotto-Mayor

Resultados a curto e longo prazo de moxifloxacina comparada com o tratamento antibiótico convencional nas exacerbações agudas da bronquite crónica (Estudo MOSAIC)

Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis (MOSAIC study)

R. WILSON, L. ALLEGRA, G. HUCHON, J.L. IZQUIERDO, P. JONES P. SAGNIER and the MOSAIC STUDY GROUP

Chest 2004; 125: 953

Os critérios habitualmente utilizados para definir uma exacerbação aguda de bronquite crónica (EABC) são os de Anthonisen (1987): agravamento da dispneia, aumento do volume da expectoração e aumento da purulência da expectoração.

A gravidade da exacerbação é definida como: tipo III (ligeiro) - um dos sintomas associado a

infecção das vias aéreas superiores; tipo II (moderado) - presença de 2 sintomas; e tipo I (grave) - presença dos 3 sintomas.

Com estes critérios, o doente habitual com DPOC tem 2-3 exacerbações anuais, a maioria infecciosas, sendo os agentes mais frequentes o *S. pneumoniae*, o *H. influenzae* e a *M. catarrhalis* (no entanto, nos doentes de maior gravidade também são frequentes as enterobacteriaceas e a pseudomonas).

Mais de 80% dos custos directos com a DPOC estão associados aos internamentos destes doentes por exacerbações moderadas e graves, pelo que a eficácia do tratamento antibiótico nestes casos é fundamental.

RESUMO

O objectivo do estudo, multicêntrico e multinacional, foi o de comparar a efectividade do tratamento oral de 5 dias de moxifloxacina com o tratamento antibiótico convencional de 7 dias (amoxicilina, cefuroxime ou claritromicina) nas EABC.

Mil novecentos e trinta e cinco doentes foram seleccionados segundo os seguintes critérios: idade superior a 45 anos com bronquite crónica estável, carga tabágica superior a 20 UMA, 2 ou mais EABC no último ano e FEV1 inferior a 85% da referência (estado basal pré-exacerbação).

A randomização de 733 doentes, estratificada por corticoterapia associada ou não, foi efectuada na presença de uma EABC que cumprisse os critérios de Anthonisen de tipo I em dois braços: 5 dias de moxifloxacina (400mg/d) *versus* 7 dias de um de 3 antibióticos seleccionados pelo investigador, segundo os seus próprios critérios clínicos; amoxicilina (500 mg 3xd), cefuroxime (250mg 2xd) ou claritromicina (500 mg 2xd).

A avaliação primária de resultados consistiu no sucesso clínico (melhoria clínica e não haver necessidade de mudança de antibiótico) e as secundárias, cura clínica (regresso ao estado basal pré-exacerbação), necessidade subsequente de antibioterapia, tempo até à próxima exacerbação e sucesso bacteriológico.

As avaliações subsequentes à randomização foram efectuadas 7 a 10 dias após o início do tratamento e mensalmente até a uma nova exacerbação ou decorridos 9 meses.

A moxifloxacina foi equivalente aos outros antibióticos na variável primária – sucesso clínico (87,6% *vs* 83%).

No entanto, a moxifloxacina foi significativamente superior na cura clínica (70,9% *vs* 62,8%) e sucesso bacteriológico (91,5% *vs* 81%). Cerca do dobro dos doentes no braço antibiótico convencional (14,1%) necessitaram de antibioterapia sistémica subsequente contra 7,6% no braço moxifloxacina.

A superioridade da moxifloxacina em relação à terapêutica de referência manteve-se quando se consideraram os subgrupos de prognóstico, nomeadamente o número de exacerbações no ano anterior, idade dos doentes, obstrução das vias aéreas, duração da doença e doenças concomitantes (nomeadamente cardíaca)

A moxifloxacina demonstrou uma erradicação bacteriológica superior na população microbiologicamente válida (devido, em grande parte, à persistência de *H. influenzae* nos grupos de referência).

Foi utilizado um número significativamente maior de antibióticos para tratamento das exacerbações

no grupo dos fármacos de referência durante o período de seguimento, devido a falências terapêuticas neste grupo, comparativamente com a moxifloxacina.

O tempo até à próxima exacerbação foi significativamente superior com moxifloxacina (131 dias *vs* 103 dias) e a ocorrência de falência, nova exacerbação ou novo antibiótico foi muito inferior até aos 5 meses.

COMENTÁRIOS

Está demonstrada a eficácia da terapêutica antibiótica no tratamento das EABC do tipo I e do tipo II de Anthonisen.

É com base nestes critérios que os estudos com antibióticos têm sido realizados comparando a “não inferioridade” (equivalência) clínica e bacteriológica dos mais recentes antibióticos — β -lactâmicos (com inibidores das β -lactamases), cefalosporinas, macrólidos e quinolonas — relativamente aos mais antigos (ampicilina, tetraciclina e cotrimoxazole).

No entanto, estes estudos têm excluído doentes graves, com comorbilidades, assim como não estudam apenas doentes com DPOC (isto é, com obstrução das vias aéreas), pois incluem doentes de idades mais jovens e ainda sem obstrução.

Este estudo MOSAIC foi desenhado para avaliar a eficácia do tratamento das exacerbações infecciosas (critérios de Anthonisen) em doentes com DPOC (obstrução) de 5 dias com moxifloxacina comparativamente a um regime terapêutico convencional de 7 dias (amoxicilina, cefuroxime ou claritromicina).

Este é o primeiro estudo concebido especificamente para avaliar a efectividade de um antibiótico (moxifloxacina) nas exacerbações infecciosas de doentes com DPOC.

É de lamentar que estes doentes sejam aqui designados de bronquíticos crónicos, o que não é rigoroso, mas parece que os motivos se prendem

com a aprovação pelas entidades reguladoras dos medicamentos.

Outro aspecto também ligado à aprovação por essas entidades prende-se com a demonstração de equivalência clínica de um novo antibiótico, o que ficou demonstrado neste estudo.

Ora, se é equivalente, porquê utilizar o antibiótico mais recente, se os antibióticos mais convencionais atingem taxas de sucesso iguais quando avaliadas aos 7 a 10 dias?

Este é o aspecto fundamental deste estudo, e a utilizar em futuros ensaios, uma vez que fica demonstrado que parâmetros de médio e longo prazos (superiores aos 7 a 10 dias) na DPOC são fundamentais como critérios de avaliação de efectividade clínica de um novo antibiótico nas exacerbações agudas da DPOC.

Aguardam-se os resultados deste estudo no que respeita à qualidade de vida e à fármaco-economia.

Por fim, é de salientar que este estudo contou com a participação de 2 centros portugueses (H. Pulido Valente - Dr.^a Cecília Nunes, e H. S. João - Dr. João Almeida), o que nem sempre acontece com outros estudos multinacionais no âmbito da DPOC e asma.

- A erradicação bacteriológica, o número de falências e a necessidade de tratamento complementar com antibióticos, o número de exacerbações e tempo até à exacerbação subsequente são parâmetros fundamentais de avaliação no tratamento da DPOC.
- A moxifloxacina foi claramente superior à amoxicilina, cefuroxime e claritromicina nestes parâmetros.

BIBLIOGRAFIA

Ver editorial no mesmo número do Chest de Miravittles – “No More Equivalence Trials for Antibiotics in Exacerbations of COPD, Please”.

João Cardoso, 04.07.15

MENSAGEM

- O elevado custo que as exacerbações infecciosas na DPOC representam levaram à realização do Estudo MOSAIC, especialmente concebido para avaliar resultados a curto e longo prazos de moxifloxacina no tratamento destas exacerbações em doentes com DPOC.
- Este estudo evidencia claramente que a equivalência clínica de um antibiótico aos 7 a 10 dias é um parâmetro insuficiente de avaliação.