REV PORT PNEUMOL V (2): 215·227

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Eficacia e tolerancia da azitromicina versus claritromicina no tratamento das

do tracto respiratorio inferior

Efficacy and tolerance of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of lower respiratory tract infections

J AGOSTINHO MARQUEs••. RUI PAT02

• M FREITAS E COSTA3

• A PAJS RUrvo•. R. AMARAL MARQUESs; OTiLIA VIDAL .. MOUTINHO DOS SANTOS2

• lBRAlMO MAULIDE.1. YGLESIAS OLIVEIRAs. A GOUVEIA DE OLIVEIRA ••

RESUMO

Setenta e um doentes foram induidos oeste ensaio aberto comparativo e aleatorizado da segu-e eficada da azitromicina administrada em

regime de 3 dias versus daritromicina durante I 0 dias no tratamento ambulatorio das do tracto respiratorio inferior. A azitromicina foi administrada na dose de 500 mg/dia e a daritromi-

• Redactor do art1go
• • B•oestatista, Datamedica, L.,.
I Hospital de S. Jolio. Porto
2 Centro Hospitalar de Coimbra Com1bra
3 Hospital de St• Mana L1sboa
4 Hospital Mihtar de Bel em L1sboa
S Hosp1tal Pulido Valente L1sboa

Recebido para 98.12.21
Aceite para 99.01.20

Marvo/ Abril 1999

ABSTRACT

Seventy one patienls were enrolled to an opened, comparative and randomized study to evalute tbe safety and efficacy of azitbromycin administered dttring 3 days venttS darithromycin during 10 days in the out treatment of lower respiratory tract infections. Azithromycin was given 500 mg once daily and darithromycin 250 mg twice daily. A total

Vol V 215

REVIST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGlA

cina na dose de 250 mg b.l.d. Urn total de 51
(25 azitromicina e 26 daritromicina) era elegivel para a amilise de efidda. A idade media foi de 42.3 anos (entre 19 e 65 anos), sendo 29 doentes (57%) do sexo masculino e a por diagnostico foi
de 40 (78%) de DPOC e de 11 (22%)
pneumonias. As caracteristicas basais estavam distribuidas de forma semelhante nos dois grupos de
tratamento. A de doentes com cura ou
melhoria clinica na final foi de 92% no grupo da azitromicina e de 85% no grupo da clari-tromicina. Nos doentes que terminaram o ensaio nio houve falencias dinicas no grupo da azitromici-na e houve 3 falencias no grupo da d aritromicina, sendo num dos casos uma por £. coli.
Na analise da foram incluidos todos OS
doentes aleatorizados, distribuidos pelos tratameo-tos efectivamente recebidos (71 doentes, 40 azitromi-cina e 31 claritromicina). Urn doente do grupo da azitromicina com diagnostico de cancro do pulmio faleceu no segundo dia de tratamento por hemoptise fulminante que nio foi relacionada com a
em estudo. Observaram-se adversas dos farmacos em 3 doentes, todos do grupo da claritro-midna. Nos parimetros laboratoriais de observou-se uma do leucograma com-
pativel com a da dos
leuc6citos e neutrifilos, aumento dos linf6citos), nio
se observando significativa nos parame-
tros bioquimicos. Treu doentes (8 azitromicina e 5 claritromicina) apresentaram laboratori-ais a que oio foi atribuido significado clinico. Em condusio, este estudo mostrou uma elevada efidcia tanto da azitromicina como da claritromicina no

tratameoto das do tracto respiratorio
inferior. 0 estudo e inconclusivo quanto a eventual superioridade de uma das substincias sobre a outra.

REV PORT PNEUMOL 1999; V (2): 216-227

Palavras-chave: Antibi6ticos; Macr6lidos; AziiTomici-na; Claritromicina; lnfecy6es respirat6rias baixas

INTRODU<:AO

A azitrm:nicina e urn novo antibi6tico semi-sinteti-

co que penence a classe dos azalidos e que difere

estruturalmente da eritromicina pela presenc;:a de urn

2 16 Vol. V Na2

of 51 patients (25 to azithromycin and 26 to clarythromycin) were eligible for efficacy assess-ment. Mean age was 42.3 years (19-25), 29 (57%) patients were male and diagnosis were the following: .-o (78%) exacerbations of COPD and 11 (22%) pneumonia. Both groups were similar in terms of basic details. Clinical success or improvement on fmal evaluation was noted in 92% of patients in the azithromycin group and in 85% in the claritbromy-cin group. There were no clinical failures on the azithromycin group and there were 3 on the clarith-romycin group (on one of these patients there was a superinfection with E. coil). Safety was assessed in all patients randomized to the treatment groups (71 patients; 40 received azitbromycin and 31 received clarythromycin). One azitbromycin treated patient with lung cancer died with fulminating haemoptysis on the second day of treatment which was not related to the study drug. Adverse events were reported in 3 patients all treated with clarytbromy-cin. Regarding laboratory values there was an hematologic change related with infection resolution (leucocytes and neutrophils reduction and limp-hocytes increase) and there was no significant chemistry changes. Thirteen patients (8 of azith-romycin group and 5 of clarithromycin group) showed laboratory abnormalities with no attributa-ble clinical significance. In conclusion, Ibis study showed a high effectiveness of both azithromycin and clarithromycin in the treatment of lower respi-ratory tract infections. The study was inconclusive about the superiority of one drug over the other.

REV PORT PNEUMOL 1999; V (2): 216-227

Key-Words: Antibiotics: Macrolides: Azithromycin; C'larithromycin: LRTis

atomo de azoto na posiyao 9A do anel macr61ido. Esta modificac;:ao alterou as caracteristicas farmacoci-

neticas da azitromicina, prolongando 0 tempo de semi-vida e detenninando maior grau de penetrac;:<io intracelular ( 1 ). Mantendo o espectro anti-microbiano

Maryo/Abril 1999

EFICACIA E TOLERANClA DA AZITROMICINA VERSUSCLARJTROMlCINA NO TRATAMENTO DAS INFEC<;OES DO TRACTO RESPlRA T6RlO INFERIOR

da eritromicima, revela maior eficacia in vttro contra o Haemophilus in.fluen=ae, Neisseria gonorrhoeae. Mycoplasma homims e Citrobac:ter diversus, Myco-plasma pneumomae. Chlamydia rrac:omaris e pneu-momae. A actividade m vuro contra Srreprococc:us pneumomae, Leg10ne/la, Srreproc:occ:u.<> do grupo A e D, Staphyloccus Moraxella e Campylo-bacrer e similar ao da eritromicina (2). Em estudos animais, a azitromicina mostrou actividade superior a eritromicina contra a por H. injluen=ae, s. au reuse L. pneumophtlla.
Os picos das concentra¢es plasmaticas da azitro-micina sao inferiores aos da eritromicina ap6s uma dose oral eqUJvalente, aprox1madamente de 0,13 Jlg/ml, 3 horas ap6s uma dose de 500 mg, provavel-mente devido a grande afinidade tecidular da azitro-micina (3). Foram observadas altas do fannaco num grande numero de tecidos, com niveis de l a 9 Jlg/ml registados no tecido prostatico, amig-dalino, pulrnonar, ginecol6gico e renal, 12 a 48 horas ap6s oral do ffmnaco (4). A persisten-cia da azitrornicina nesses tecidos e marcadamente superior a da eritromicina, sendo o fannaco excretado na urina de voluntarios, durante 14 dias, ap6s uma dose (mica de 500 mg, e durante 5 semanas depois de uma terapeutica de 6 dias.
Estudos em voluntaries saudaveis que receberam doses orais entre I g e outros em voluntarios que receberam ate 500mg por dia durante 10 djas, mostra-ram boa tolerancia, com referencia apenas a descon-forto gastrointestinal ocasional ( 1) . Mais de 5 000 individuos foram tratados com azitromicina em estudos clinicos na Europa e America, para uma grande variedade de infecyoes, com taxas de eficacia de cerca de 90%. A maioria dos doentes adultos receberam 1,5 g durante 3 ou 5 dias. No tratamento de adultos com infec9oes do tracto respirat6rio inferior, nas quais S.pneumoniae, H. infl.uen=ae e M catarrhal/is constituem cerca de 70% dos microrga-nismos isolados, a taxa de erradicayao bacteriana para a azitromicina foi de 88%, comparada com 81% para a eritromicina. Os acontecimentos adversos foram predominantemente gastrointestinais (diarreia 3,6%,

Abril 1999

nauseas 2,6% e dor abdominal2,5%). As anomalias laboratoriais foram raras, sendo a mais comum a das transaminases, em 0,6% dos doentes (6).
Foram efectuados estudos para comparar a efica-cia e seguranya de I 0 mglkg/dia de azitromicina durante 3 dias versus agentes comparativos adminis-trados durante I 0 dias, no tratamento de infecyoes pediatricas - faringite estreptoc6cica, otite media e cutaneas (6,7). As taxas de eficacia foram equivalentes as dos agentes utilizados como tenno de Ate a data, mais de 600 criam;:as recebe-
ram este regime de tratamento. Num estudo recente reahzado por Manfredi et al. (8) em ltalia, urn total de 151 crian<;:as, dos 2 aos 14 anos de idade, com aguda do tracto respirat6rio superior (60 doentes) ou inferior (91 doentes) foram tratados com azitromicina numa dose de I 0 mglkg/dia em toma (mica durante 3 dias ou com eritromicina na dose de 50 mg/kgldia 3 vezes por dia, pelo menos durante 7 dias. No grupo das infec9oes do tracto respirat6rio mferior uma resposta positiva, com cura e melhoria foi observada em 99,8% dos doentes tratados com azitromicina. Nao foram observadas falencias terapeuticas. No grupo da eritromicina, 97,5% dos doentes teve uma resposta positiva, tendo-se obser-vado uma falencia terapeutica. Dados preliminares de urn ensaio clfnico utilizando a azitromlcina comparativamente a eritromicina no tratamento de pneumonjas da comunidade em crian<;:as, mostram resultados comparaveis na visita do dia 15 (±2) (9). Nos estudos pediatricos, a azitrornici'"a foi bern tolerada, provocando acontecimentos adversos ligeiros, principalmente gastrointestinais, em 4,6% dos doentes.
0 objectivo principal deste estudo foi a detennina-yao da eficacia clfnica, seguranya e toler§ncia da Azitromicina administrada durante 3 dias, comparati-vamente com a Claritromicina administrada durante I 0 dias, no tratamento de infec¢es respirat6rias baixas (bronqllite aguda, exacerba<;:ao aguda de bronquite cr6nica ou DPOC e pneumonia adqurida na comunidade), em doentes ambulat6rios que nao requeiram terapeutica antibi6tica parenterica

Vol. v N°2 217

REVISTA ?ORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

MATERIAL E METODOS

Estava prevista a inclusao de 100 doentes (20 por cento). Ap6s verificayao dos criterios de elegibilidade e obtido o consentimento por escrito, os doentes foram aleatorizados para urn dos terapeuticos. Foi obtida a hist6ria clinica e realizado urn exame fisico completo. Nessa visita foram obtidos exames laboratoriais hematol6gicos e bioqulmicos e amostras de expectorayao/secre¢es brOnquicas para exame bacteriol6gico. Nos doentes com pneumonia foi feita uma radiografia do t6rax. Final mente, foi administra-da a primeira dose do farmaco e explicada a adminis-trayao das doses subsequentes.
Os doentes foram avaliados 7 a I 0 d1as (visita 2) e 15 a 20 dias (visita 3) ap6s a primeira administrac;ao do farmaco para avaliac;ao da evoluc;ao clinica, do cumprimento da terapeutica e da ocorrencia de efeitos adversos. Na visita 3 foram repetidos os exames laboratoriais (hematologia e bioquimica), a colheita de expectorayao/secre¢es bronquicas se tivesse sido fe ita na visita injcial, e a rad iografia do t6rax nos doentes com pneumonia Nos doentes em que o investigador considerou necessario, devido a evolu-c;ao do quadro clinico, foi realizada uma 4il visita de follow-up.
A Azitromicina foi administrada na dose de 500 mgldia p.o. (duas capsulas de 250 mg em toma (mica diaria) durante 3 dias consecutivos. Cada dose foi admmistrada fora das refei¢es, no minimo uma hora antes ou duas horas depois da ingestao de alimentos. A Claritrornicina foi adrninistrada na dose de 250 mg p.o. de 12 em 12 boras durante I 0 dias. 0 metodo de alocac;ao dos tratamentos foi por aJeatorizayao sim-ples por centro de estudo, fornecido sob a forma de lista de aleatorizac;ao.
Os criterios de inclusao eram: doentes ambulat6-rios de ambos os sexos com idade entre os J 8 e os 65 anos, com diagn6stico de infecyao respirat6ria baixa (bronquite aguda, exacerbayao aguda de bronquite cr6nica, DPOC ou pneumonia da comunidade) estabelecido em bases cllnicas e radiol6gicaS, com menos de wna semana de evoluc;ao, que nao necessi-

218 Vol. VNA2

tassem de terapeutica antibi6tica parenterica e que tivessem dado o seu consentiinento informado para participar no ensaio.
Para o diagn6stico de infecc;ao respirat6ria baixa os doentes deveriam ter; a) expectorayao purulenta no exame macrosc6pico e menos que 10 celulas epiteli-ais e mais que 25 leuc6citos polimorfonucleares por campo no exame microsc6pico; b) evidencia clinica de infecc;ao respirat6ria aguda com, pelo menos, um dos seguintes: febre (temperatura axilar 38°C, arrepios ou leucocitose, sintomas ou sinais sugestivos de infecc;ao aguda do tracto respirat6rio inferior (tosse, dispneia, aumento do volume e puruJencia da expectorayao, fervores, roncos, sibilos, ou evidencia de consolidayao, no exame ftsico).
A definiyao de pneumonia deveria ser baseada na presenc;a de infiltrado de novo e persistente na radio-grafia do t6rax nao atribulvel a outra etiologia e pelo rnenos tres das seguintes manifesta¥6es: leucocitose > I 0.000 por rnm3 ou leucopenia < 4 000 mrn3

, exame

fisico compativel, expectorayao purulenta 25 leuc6citos polimorfonucleares por campo), febre, isolamento de urn microrganismo na expectorayao/ secre¢es brOnquicas.
0 diagn6stico de exacerbayao aguda de bronquite cr6nica ou de doenc;a pulmonar obstrutiva cr6nica (DPOC) assentava num aumento significativo (>50%) na produyao e na purulencia da expectorac;ao habitualmente produzida pelo doente, adicionado a urn diagn6stico cllnico estabelecido de bronquite cr6nica, enfisema, asma ou bronquite asmatica. Foram excluidos os seguintes doentes: doentes com pneumonia grave lobar, com envolvimento de mais de urn lobo, ou com derrame pleural extenso que na opiniao do investigador necessitassem de terapeutica parenterica ou nao responderam a tera-peutica com os farmacos em estudo devido a factores de risco (infecyao nosocomial ou bacteriemia suspeJta ou confirmada); coexistenc1a de bronquite cr6nica, bronquiectasias ou DPOC nao acompanhadas de infecc;ao aguda; leucopenia < 3.000 mrn3

; doentes
com necessidade de oxigenoterapia; mulberes gravi-das ou a amamentar ou que nao usassem metodos

Abril 1999

EF1CACIA E TOLERANCIA DA AZITROMICINA VERSUS CLARITROMICINA NO TRA T AMENTO DAS INFECC0ES DO TRACTO RESPIRAT6RlO INFERIOR

anticonceptivos doentes com doenyas concomitantes graves, fibrose quistica, imunocom-prometidos ou com asplenia doentes com asma grave; doentes com necessidade de tratamento concomitante com outro antibi6tico, com cortic6ides, digitAiicos ou ergotamina; doentes com hipersensibi-lidade aos macr6Lidos; doentes medicados previa-mente com azitromicina, ou com outro agente antimi-crobiano nas 72 horas previas ao estudo com excep-yao dos doentes em que se verificou falencia do tratamento; e os doentes sujeitos a tratamento com outro farmaco em investigayao nos 30 dias preceden-do o estudo. Eram ainda excluidos os doentes cuja patologia era causada por agentes patogenicos reco-nhecidamente resistentes a Azitromicina ou a Clari-tromicina
Todos os doentes incluidos sem violacao dos criterios de inclusao seriam elegiveis para avaliayao da eficacia, excepto se viesse a ser demonstrada infecyao por agente microbiano reconhecidamente resistente a azitromicina ou a claritromicina Seriam elegiveis para avaliayao da os doentes que tivessem recebido, pelo menos, uma administmyao da substancia em estudo. Os criterios de considerados foram:
a) Eficacia cHnica, classificada em cura (ausen-cia dos sintomas iniciais e sinais clinicos e radiol6gicos presentes na avaliacao inicial); melhoria (melboria significativa ou desapare-cimento parcial dos sintomas iniciais e sinais cllnicos e radiol6gicos presentes na avaliayao inicial) e falencia (ausencia de melhoria dos sintomas iniciais e sinais clinicos e radiol6gi-cos presentes na avaliayao inicial).
b) Eficacia microbiol6gica, s6 deterrninavel nos doentes com isolamento do agente, classifica-da em cura (erradicayao do agente patogenico inicial), falencia (persistencia do agente pato-genico inicial); e sobreinfecyao (ausencia do organismo patogenico inicial mas presenca de urn microrganismo diferente).
c) medida pela ocorrencia de efeitos adversos. Consideram-se efeitos adversos

Abril 1999

todos os eventos observados ou relatados pelo doente, independentemente da sua causal com o medicamento em estudo. Os efeitos adversos foram classificados em reac-coes adversas ao farmaco quando existia algum grau de probabilidade de haver uma relacao causal com a subst§ncia em estudo, doencas intercorrentes, agravamento de condi-
cao pre-existente e alteracoes laboratoriais. Nestas ultimas consideraram-se apenas aque-
las as quais 0 investigador atribuiu significado cllnico.
Os doentes nao poderiam ser medicados com outros agentes antimtcrobianos, cortic6ides, digitali-cos ou ergotamina. Todas as medicacoes administra-das durante o ensaio, para alem dos farrnacos do estudo, eram registadas em folha pr6pria do CRF. 0 estudo deveria ser interrompido nas seguintes circunstancias: resposta insuficiente ao farmaco, efeitos adversos que implicassem a necessidade de interromper a terapeutica, doenyas intercorrentes, retirada do consentimento pelo doente ou qualquer outro moti vo que o medico ou o doente considerem nao aconselhar a pennanencia no esrudo. Estes doentes seriam avaliados, ate a data da interrupcao do estudo.

METOOOS ESTATiSTICOS

As caracterlsticas demograficas e clinicas basats foram descritas para a globalidade da populacao do estudo. A analise pnncipal do estudo foi feita por intenyao de tratar, incluindo todos os doentes elegi-veis de acordo com os criterios definidos no protoco-lo e utilizando como valor da variavel de resposta a ultima documentacao vaJida.
As estimativas dos intervalos de confian<;a de 95% para proporcoes foram calculadas pela distrtbuicao binomial. No teste das hip6teses formais do estudo utilizou-se o teste exacto de Fisher. As ana.Jises secundarias (confirmat6rias) incluJram a analise de eficacia no subgrupo de doentes que completou o

Vol. VND 2 219

REVIST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

ensaio sem violay<)es do protocolo (analise por protocolo), a analise de eficacia de todos os doentes incluldos. e a analise de eficacia com ajustamento por centro e por caracteristicas basais dos doentes (idade, sexo e diagn6stico). Nesta analise utilizou-se a regressao loglstica.
Na analise de descreverarn-se os efeitos

adversos por doente. Na analise das alteracoes nos parfunetros laboratoriais de seguranca identificaram--se os indivfduos com valores acima ou abaixo dos valores de referencia, comparou-se a evolucao dos valores observados entre a inicial em cada grupo pelo teste de Student para amostras emparelha-das, e a evolucao entre os dois grupos pelo teste de Student.
A analise estatistica foi realizada num computador Pentium, utilizando o programa estatfstico STAT A 5.0 para Windows (STATA Corporation, College Station, USA, 1996).

RESULTADOS

Entre 13 de Janeiro de 1995 e 2 de Abril de 1997 foram incluidos 71 doentes em cinco centros de estudo (Quadro 1).
Seis doentes nao tinham criterios de inclusao: 5 doentes tinham idade superior a 65 anos, tendo urn deles urna doenca concomitante grave (carcinoma do pulmao) e uma doente estava gravida. Estes doentes forarn excluldos da analise de eficacia mas mantidos na analise de seguranc;:a.

Cinco dos 15 doentes do centro 4 receberam medicac§o errada: neste centro nao foi cumprida a aleatorizac§o definida no protocolo, com alocuc§o errada logo a partir do segundo doente incluido. Em consequencia, todos os doentes deste centro foram excluldos da analise de eficacia, mas foram retidos para a analise de seguranca. Dois dos 18 doentes do centro 3 receberam medicacao errada: dois doentes aleatorizados para claritromicina forarn tratados corn azitromicina, mas nao houve evidencia de nao ter stdo cumprido o esquema de aleatorizac;:ao. Estes doentes forarn incluldos na analise de eficacia e

mantidos no grupo da claritromicina, para onde havirun sido aleatorizados. Urn doente do centro 3 fez medicac;:ao concomitante nao permitida com digoxi-na Nove doentes do grupo da claritromicina (sete do centro I e dois do centro 4 e nenhum do grupo da azitromicina) nao fizeram a dose prevista da medica-c;:ao. Em 6 doentes a avaliac;:ao final foi feita mais de 5 dias depois do definido no protocolo. Todos estes doentes forarn incluldos na analise de eficacia. Entre os 71 doentes, houve 4 interrupcoes prerna-turas do ensaio. Urn doente nao incluldo na analise de eficacia faleceu na sequencia de uma hemoptise fulrninante como complicacao de uma neoplasia do pulma.o. Tres doentes incluidos na analise de eficacia (2 azitromicina e 1 claritromicina) nao chegaram a ter nenhuma avaliacao da resposta, por abandono (1 doente), intercorrencia infecciosa ( I doente) e efeitos
adversos (I doente). De acordo com o principia da
intencao de tratar, estes doentes foram considerados
como falencia do tratamento.

QUADRO I
por centros
Centro lnvestigador principal Doentes incluidos Azitromicina Claritromicina

1- Centro Hospitalar de Coimbra Dr. Rui Pato 20 10 10
2-Hospital de S.Joao Prof J Agostinho Marques 8 4 4 '
3- Hospital Militar de Belem Dr. Pais Ruivo 18 9 9
4 Hospital de Santa Maria Prof M. Freitas e Costa IS 9 6
5-Hospital de Pulido Valente Dr. R. Amaral Marques 10 5 5

TOTAL 71 37 24

220 Abril 1999

EFICACIA E TOLERANCIA DA AZITROMICINA VERSUS CLARITROMICINA NO TRA T A.MENTO DAS INFEC<;:OES DO TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR

A popula9a0 valida para analise de eficacia por inten9ao de tratar (Quadro U) e de 51 doentes. A popula9a0 Valida para analise da seguran9a e de 71 doentes.

Doentes inclu.idos

QUA:OROll
em estudo

Doentes com ;.: I de tratamento
Doentes com I

Doentes que terminaram o estudo

Doentes avaliaveis por de tratar
Doentes avaliaveis para

71
71
67
67

51*
71

• Excluidos da analise 0 Centro 4 por viola((iiO da aleatoriza((iiO e ) doentes com viola9iio dos criterios de inclusao

Caracteristicas demograficas e basais

Nos 51 doentes anaJisaveis por inten91io de tratar, a idade media era de 42,3 anos (DP 14, I anos; Quadro ill), sendo 29 doentes (57%) do sexo mascu-lino e 22 (43%) do sexo feminino (Quadro IV). A

distibui91io por diagn6sticos foi: 24 (47%) com bronquite aguda, 16 (3 1 %) com exacerbayao de DPOC e 11 (22%) com pneumonia adquirida na comunidade (Quadro V).

Os doentes ficaram distribuidos por aleatoriza9ao da seguinte forma: azitromicina 25 doentes; claritro-micina 26 doentes. A distribui91io destas caracteristi-

cas era semelhante nos dois grupos de tratamento (idade, p=0,74; sexo, p=0,58; diagn6stico, p>0,99).
Oito doentes do grupo da azitromicina e cinco do grupo da claritromicina tinham altera96es no exame

QUADROill

Abril 1999

por idade e grupo (Doentes avaliaveis para eficacia)

Idade (anos)

18-29
30-39
40-49
50-59
60-65

TOTAL

Media
Desvio padrao
Mediana
M.inimo
¥ilximo

Sexo (n°., %)

Masculino
Feminino

TOTAL

Azitromicina Claritromicina

6 7
4 6
6 7
5 0
4 6

25 26

43.0 4 1.6
14.8 13.5
45 41
19 20
65 62

QUADROIV
por sexo e grupo

Azitromicina Claritromicina

13 (52%) 16 (62%)
12 (48%) 10 {38%)

25 26

TOTAL

13
10
13
5
10

51

42.3
14. 1
43
19
65

TOTAL

29 (57%)
22 (43%)

51

221

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

QUADROV
por diagn6stico e grupo (Doentes avaliaveis para eficacia)

Diagn6stico (n°.,%) Azitromicina

Bronquite aguda 12 (48%)
de DPOC 8 (32%)
Pneumonia 5 (200/o)

TOTAL 25

fisico, excluindo as manifesta¥oes da doenya em estudo. Os sintomas e sinais observados foram a tosse

(98% dos doentes), a expectoracrao (86%), a dispneial polipneia (63%) e os arrepios (31 %).
A radiografia do t6rax foi realizada em 49 doen-tes. Em 9 doentes ( 18%) era normal, em 30 ( 61%) mostrava reforvo marcado, e em 12 (24%) apresenta-va um infiltrado sugestivo de pneumonia.
Trinta e cinco doentes realizaram exame bacterio-

16gico da expectorac;ao e urn das secre¢es bronquj-cas (Quadro Vl). 0 exame directo foi positivo em 1 I doentes; o exame cultural foi positivo (Quadro Vll) em urn doente do grupo azitromjcina (Ps.aeruginosa) e em 3 doentes do grupo claritromicina (dois com H. mfluen;ae, um com infecyao mista por S. aureus e

Claritromicina TOTAL

12 (46%) 24 (47%)
8 (31%) 16 (31%)
6 (23%) II (22%)

26 51

H.parainfluenzae). Apenas num caso (H injluenzae) foi realizado antibiograma, com sensibilidade aos fannacos em estudo.

RESULTADOS DOS PARAMETROS DE EFICACIA

Foram incluidos 51 doentes na analise de eficacia por de tratar. A Azitromjcina foi administra-da durante tres dias em 23 doentes, tendo dois doen-
tes tenninado o ensaio ap6s a visita inicial. Todos
estes 23 doentes receberam 1500 mg de azitromicina.
A claritromicina foi administrada durante I 0 dias a 25 doentes, tendo urn doente terminado o ensaio ap6s
a visita inicial. Yinte e quatro doentes receberam urn

Q UADROVI
Exames bacteriol6gicos (Doentes avaliaveis para eficacia)
Exame bacteriol6gico Azitromicina Claritromicina

Colheita niio realizada 8 7

16 19
Secre¢es bronquicas I 0

EXAME DIRECTO
niio realizado 8 8
positive 6 5
negativo II 13

EXAM£ CULTURAL
nilo realizado 12 9
positive I 3
negative 12 14

222 Abril 1999

EFICACIA E TOLERANCIA DA AZITROMICINA VERSUS CLARITROMICINA NO TRAT AMENTO DAS INFEC<;(>ES DO TRACTO RESPIRA TO RIO INFERIOR

QUADROVU
Exame bacteriol6gico (Doentes avaliaveis para eficacia)

Microrganismos

Staphylococcus aureus
Haemophilus mfluenzae
Haemoplulus paramfluenzae
Pseudomonas aerugmosa

Numero de registos
Numero de doentes

Numero de estirpes

totaJ de 5000 mg de claritromicina e urn doente apenas 4500mg.
Dezoito doentes do grupo azitromicina e 15 do grupo claritromicina fizeram medicac;ao concomitan-te com outros farmacos. Os grupos terapeuticos rna is utilizados foram os anti-asmaticos, os antipireticos-anaJgesicos-antiinflamat6rios, os cortic6ides inalados e os expectorantes/antitussicos.
Na anaJise por de tratar, a proporc;ao (e mtervaJo de de 95%) de doentes com cura cllnica (Quadro Vlll) no grupo azitromicina foi de 60,0% (38,7 a 78,9%) e no grupo claritromicina foi de 54% (33,8 a 73,4%). A (lC95%) de curas ou melhoria nos dois grupos foi, respectiva-mente, de 92% (74 a 99%) e de 84,6% (65, I a 95,6%). Estas nao sao estatisticamente significativas (p=0,79 pelo teste exacto de Fisher). As estimativas da di das propor¢es de doentes com cura clinica entre os dois grupos e de 6,2% (IC95: 21% a favor da claritromicina e 33% a favor da azitromicina); relativamente as propory(>es de

Azitromicina Claritromicina

- I
- 2
- I
I -

I 4
I 3
I 3

curas ou melborias as estimativas sao 7,4% (8,0% a favor da claritromicina a 22,7% a favor da azitro-micina).
Na visita 2 tambem nao havia significa-tivas (p=0,9 1) entre OS grupos quanto a eficacia clinica. A das respostas nos dois grupos nao diferiu tambem entre os centros (p=0,96).
A eficacia bactenol6gica apenas p()de ser avaliada nwn doente do grupo azitromicina (curado) e em tres do grupo claritromicina (dois curados, uma sobrein-fecc;ao por £. cob).
A radiografia do t6rax fot repetida, em media, 18 dias (grupo azitromicina) e 16 dias (grupo claritromi-cina) ap6s o inicio da terapeutica. No final do estudo houve uma melhoria significativa das les6es radiogra-ficas nos dois grupos, mas nao havia
estatisticamente significativa na dos
tipos de achados entre os dois grupos (p=0,48 pelo
teste exacto de Fisher).
Os resultados das analises confirmat6rias foram consistentes como resultado da analise principal. Na

QUADROVID
Eficacia clinica

Eficacia (n". %) Azitromicina Claritromicina

Curado IS (600/o) 14 (54%)
Melhorado 8 (32%) 8 (3 1%)
Falencia 2 (8%) 4(15%)

TOTAL 25 (100%) 26 (100%)

Marr,:o/ Abril 1999 223

REVTSTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

analise por protocolo, em 40 doentes (20 azitromicina e 20 claritromicina) nao se observou diferenc;:a estatis-ticamente significativa entre os grupos (p=0,30), sendo a estimativa da diferenc;:a entre a azitromicina e a claritromicioa de I 0,0% (IC95%; 20,7% a 40,7%) para a de curas, e de 15,0% (1C95%; -0,6 a 30,6%) para a proporyao de curas ou melborias. Nestes doentes que terminaram o ensaio houve 3 fa lencias terapeuticas no grupo claritromkina e nenhuma no grupo azitromicina.

RESULTADOSDOSPARAMETROS
DE SEGURANCA

Foram incluldos na analise dos parfunetros de seguram.;a todos os 71 doentes incluidos no estudo. Nesta analise, os grupos de tratamento correspondem aos tratamentos efectivamente recebidos. A distribui-dos doentes pelo grupos e a seguinte: 40 doentes no grupo azitromicina e 31 doentes no grupo claritro-micina.
Todos os doentes do grupo da azitromicina, excepto dois doentes que terminaram prematuramen-te o ensaio, receberam os 1500 mg previstos. Nove doentes do grupo da claritromicina (sete do centro I e do is do centro 4) receberam uma dose inferior ao previsto: I doente fez 4 750 mg, 5 fizeram 4 500 mg, I fez 4 250 mg, e 2 fizeram 4 000 mg. Neste grupo, a dose media de claritromicina administrada foi de 4817 mg (DP 314 mg).
Observaram-se efeitos adversos em I 0 doentes (25,0%) do grupo azitromicina e em 8 (25,8%) do grupo da claritromicina (p>0,99).
Tres doentes do grupo claritromicina (9,7%) e

nenhum do grupo azitromicina apresentaram reac-c;:<)es adversas dos farmacos (p=0,08). Estes efeitos foram (Quadro IX): azia ligeira a moderada em dois casos; um outro caso apresentou nauseas/v6mitos e alterac;:Oes do transito intestinal, de intensidade grave, que levou a suspensao da substancia em estudo. Estes
efeitos no segundo dia da administrayao
do farmaco e tiveram a durac;:ao de dois a tres dias. Dois doentes do grupo azitromicina tiveram intercorrencias. Urn doente comec;:ou com urn quadro de bursite infectada que se iniciou no primeiro dia do ensaio e que necessitou de suspensao da terapeutica em estudo e medicac;:ao com Cefixime. Outro doente apresentou uma tromboflebite no 15° dia do ensaio. Estas intercorrencias foram consideradas pelos investigadores como nao relacionadas com a medica-c;:ao em estudo.
Ocorreu urn efeito adverso grave no grupo da azitromicina: um doente com diagn6stico de cancro no pulmiio veio a falecer durante o ensaio na sequen-cia de uma hemoptise fulminante iniciada no segundo dia de tratamento. Esta ocorrencia foi considerada

pelo investigador como nao relacionada com o tratamento em estudo.
No grupo da claritromicina houve urn aumento de cerca de 12% no numero de plaquetas, que nao foi observado no grupo da azitromicina (p=0,045). Em ambos os grupos houve uma reduc;:iio estatisticamente significativa do numero de leuc6citos e percentagem de neutr6filos, e urn aumento da percentagem de linf6citos. Estas variac;:Oes sao atribufveis a resoluyao
da No grupo da azitromicina observou-se tambem urn ligeiro aumento na proporc;:ao de eosi-n6filos (em media de 0,56 pontos percentuais), e no grupo da claritromicina urn aumento medio de

QUADROlX
Reac¢es adversas: descric;cio
Classe Azitromicina Claritromicina

Aparelho digestivo Azia 0 2 6.5%
Nauseaslv6mitos 0 I 3.2%
Alt. Transito intestinal 0 I 3.2%

224 Vol. VN°2 Abril 1999

EFICACIA E TOLERANCIA DA AZITROMJCINA VERSUS CLARITROMICINA NO TRA T AMENTO DAS TNFEC<;:6ES DO TRACTO RESPIRA T6RIO INFERIOR

50.000/mm3 no ntunero de plaquetas, que contudo nao atinge significado estatistico (p=0,09). No total, 31 doentes (16 azitromicina e 15 claritromicina) apresentaram altera<;oes laboratoriais. Destes, 8 doentes (20%) do grupo azitromicina e 5 (16%) do grupo claritromicina apresentaram variay()es dos parametros laboratoriais com significado clinico (p=0,76). No grupo da azitromicina essas altera<;oes foram: anemia (I doente), neutropenia (2 doentes), eosinofilia (J doente), elevayao da bilirrubina total (3 doentes) e eleva<;ao da AST (1 doente). No grupo da claritromicina foram: linfopenia (2 doentes), eleva<;ao das aminotransferases (2 doentes), e elevayao da bilirrubina total (I doente). Essas alterayoes foram ligeiras.

OISCUSSAO

No tratamento das pneumonias adquiridas na comunidade, o relat6rio de consenso da A TS de 1993
(10) recomenda o recurso aos novas macr6Jidos se os doentes tern idade inferior a 60 anos e nao apresen-tam comorbilidade. Nas infecvoes das vias aereas inferiores o lugar dos macr6lidos era Limitado no caso particular das exacerbay()es da DPOC devido a actividade antimicrobiana modesta da eritromicina nas infecyoes pelos generos Haemophillus e Mora-xella, encontrando Iugar de primeiro plano nas pneumonias do ambulat6rio. Os novos macr61idos trouxeram novo interesse a este grupo parse verificar melhor actividade para essas bacterias in vitro ( 11. 12). Simultaneamente estas drogas resolveram alguns dos problemas de toxicidade digestiva da eritromicina ( 13) e, em grau varia vel de droga para droga, os problemas de interacyao com outras drogas muito usadas em doentes cr6nicos (xantinas, ergotamina, carbamazepina, midazolam, terfenadina) ( 14, 15, 16). Os ensaios comparativos entre macr61idos e beta-lactamicos revelaram eficacia equivalente no trata-mento de infecyOes das vias aereas inferiores (17.18,19). No caso particulardas pneumonias adquiri-das na comunidade, o recurso aos macr6lidos e

Abril 1999

virtualmente preferivel quando se admite que as infecy6es por Micoplasma, Clamidia e Legionela parecem ter mais importancia do que a que se supu-nha ha alguns anos (20.21 ). Par estas razoes a indica-yao dos macr6Jidos tern vindo a adquirir relevo como primeira opyao terapeutica em todas as infecyoes das vias aereas inferiores.
A azitromicina tern caracteristicas especiais que a distinguem dos restantes membros do grupo. Farrna-cologicamente e wn azalide, com urn atomo de azoto na posiyao 9A, no anel macr61ido. As suas proprieda-des peculiares de farmacocinetica permitem atingir concentravoes elevadas nas celulas fagociticas, com acumula<;ao sustentada no tecido pulmonar (22,23). De acordo com a literatura, esta droga e mais eficaz do que a claritromicina e a roxitromicina nas estirpes patogenicas de Haemophllus e Moraxella, sendo proposta como altemativa a utilizar nas infecvoes das vias aereas inferiores, incluindo pneumonias adquiri-das na comunidade e exacerbavoes de DPOC (1 1). 0 presente estudo procurou comparar a azitromi-cina com a cLaritromicina, sendo este macr6lido um fannaco muito conhecido e de que ha grande expe-riencia. Procurou-se comparar os dois produtos nas condivoes de dosagem e posologia das preparayoes disponlveis no mercado, pretendendo avaliar a eficacia em termos de cura clinica e microbiol6gica, e em tennos de seguranya.
0 estudo da eficacia clinica das duas drogas foi prejudicado pelos erros de selecyao que limitaram o nfunero de doentes elegiveis que passara.m do nfunero inicial de 71 para 51. A eficacia clinica dos dois tratamentos foi semelhante, ambos satisfat6rios. Estes resultados sao concordantes com outros estudos ana.Iogos (24). A eficacia microbiol6gica foi impassi-ve! de avaliar, atendendo ao nlimero reduzido de resultados microbiol6gicos conseguidos do Jaborat6-rio. Tambem nesta materia se encootraram as limita-

voes reveladas por outros estudos recentes compro-vando a enonne dificuldade de se dispor de informa-yao microbiol6gica na pratica clinica, determinante da necessidade de basear a escolha da quimioterapia das infecvoes respirat6rias em pressupostos empiri-

Vol. VN°2 225

REVlSTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

cos. Nos trabalhos publicados que conseguiram responder a esta questao, verifica-se que a eficacia da azitromicina e semelhante a claritromicina e superior a eritromicina (12).
A frequencia de reac¢es adversas foi muito baixa com ambas as drogas. Se forem excluidos os aconte-cimentos claramente independentes da antibioterapia (hemoptise maciya num doente com cancro do pulmao, tromboflebite), os efeitos adversos limi-taram-se a azia ligeira e moderada, nauseas e v6mitos e alterayao do transito intestinal ocorrendo em 0% dos doentes tratados com azitromicina e 9, 7% dos doentes tratados com claritromicina. Estes resultados sao comparaveis aos de outros trabaJhos (25). Reve-lam franca superioridade da azitromicina em relavao a eritromicina (26) e superioridade da azitromicina sobre a claritromicina, em bora discreta. Verificou-se que o numero de doentes com inter-rupvao do tratamento foi mais elevado no grupo da claritromicina (9 versus 2). As interrupyoes de trata-mento nao parecem relacionadas com as reacyees adversas ou outras causas identificaveis. A diferenva de comportamento entre os dois grupos concorda com a maior comodidade posol6gica da azitromicina, em particular com a menor duravao de tratamento.
As questoes da posologia e da durayao do tempo de tratamento nao sa.o primariamente consideradas neste estudo, embora os resultados projectem alguma luz sobre a materia. A reduvao do tempo de intema-mento tern sido muito estudada, como tentativa de

BrBLIOGRAFIA

HOPKlNS SJ. WILLIAMS D. Clinical Tolerability and safety ofazithromycin in children. Pediatr Infect. Dis. 1995;
14 S67-71.

reduzir os intemamentos hospitalares atraves da passagem precoce das terapeuticas endovenosas para terapeuticas orais (27) e por reducao do tempo total de antibioterapia (28). A azitromicina tern caracterlsticas farmacodinamicas peculiares que lhe permitem uma posologia em tres tomas apenas, dando a oportunida-de de obter este objectivo (reduvao do tempo de tratamento) mantendo a eficacia microbiol6gica no terreno infectado equivalente a 5-I 0 dias de tratamen-to com outras drogas altemativas (28,29), sem necessi-dade de prosseguir a ingestao de drogas durante todo o tempo de tratamento. As consequencias desta simplificayao posol6gica necessitam de ser estudadas com outras abordagens para avaliar se a menor dependencia da compliance do doente tem influencia mensuravel sobre a eficacia terapeutica dos macr6li-dos, ja nao em condiyaes de ensaio controlado, mas na pratica clfnica corrente. Estudos preliminares (28) revelam que este aspecto parece ser de muito interes-se na Medicina do ambulat6rio e na transiyao precoce dos doentes do ambiente hospitalar para o domicilio. Em conclusao, este estudo demonstrou que a azitromicina durante 3 dias e a claritromicina durante 10 dias sao muito eficazes no tratamento de infecyees do tracto respirat6rio inferior, atingindo resultados globais equivalentes. As duas drogas despertaram efeitos adversos minor. mais frequentes no grupo da claritromicina 0 cumprimento do plano de tratamen-to ate ao tim foi melhor conseguido pelos doentes do grupo da azitromicina

2. NEU HC. ClflN NX. SAHA G, LABTHA VIJ<UL P Comparative in vitro activity of the new oral macrolide 4 azithromycin. Eur. J Clin Microbial. Infect. Dis. 1996; 7

E, ZURLINDEN E. Single-dose intrapulmonary pharmaciki-netics of azithromycin. clarithromycin. ciprofloxacin, and cefuroxime in volunteer subjects.. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40 (7): 1617-1622.
PHARMACOKINETICS OF AZITHROMYCIN IN
PEDlATRlC PATIENTS. Comparison with other agents
used for treating otitis media and streptococcal pharyngitis.
Pediatriclnfect Dis. J. 1995; 14: S39-44.

(4): 541-544.
3 CONTE IE, GOLDEN J, DUNCAN S, MCKENNA E, LTN

226 Vol. VN°2 Maryo/Abril1999

EFICAClA E TOLERANCIA DA AZITROMICINA VERSUS CLARITROMICINA NO TRA T AMENTO DAS fNFECCOES DO TRACTO RESPIRA TO RIO INFERIOR

5. HOPKINS S. Clinical toleration and safety ofazithromycin. Am. Jour. Med. 1991: 91 (suppl 3A): 40-45.
6 NEU HC. Otitis media: antibiotic resistance of causative pathogens and treatment alternatives. Pediatr. Infect Dis. J 1995; 14: SSI-56.

7. MCLINN S. Double .blind and open label studies of azith-romycin in the management of acute otiris media in children
a review Pediatr Infect. Dis J 1995;.14: S62-66.
8 MANFREDI R. JANNUZZI C, MANTERO E, LONGO L. SCHIAVONE R. TEMPESTA A, PAVESIO D, PECO P. CI-UODO F Clinical comparative study of azithromycin versus erithromycin in the treatment of acute respiratory tract infecti-ons in children. Jour Chemother 1992. 4 364- 370.

9 PRINClPI N, BlASISNI G. CARAMIA G. CASCIO G. CHIODO F, LONGO L. SEVER! F. SCHETTINI F. SPADA A. Azithromycin versus erithromycin in the treat-ment of pediatric community acquired pneumonia. 18'h ICC-Stockholm. 1993.591
10 GUIDEUNES FOR THE TNITIAL MANAGEMENT OF ADULTS WITH COMMUNITY -ACQUIRED PNEUMO-NlA. Diagnosis. assessment of severity. and initial antimicro-bial therapy. Am. Respir. Dis. 1993. Voll48 1418-1426
11 MACRACKEN GH. Microbiologic activity of the newer macrolides antibiotics. Pediatr Infect Dis. J. 1997: 16 (4). 432-437

12 BERK SL. KALBFLEISCH JH. Antibiotic susceptibility patterns of community-acquired respiratory isolates of Moraxella catarrhalis in Western Europe and in the USA The Alexander Project Collaborative Group. J Antimicrob. Chemother. J. 1996; 38 suppl A: 85- 96
13. LODE H. BORNER K. KOEPE P. SCHABERG T Azith-romycin - review of key chemical. pharn1acokinetic and microbiological features. J. Antimicrob. Chemother 1996. suppl37· 1-8.
14 Nahata M Drug interactions with azithromycin and the macrolides: an overview. J Antimicrob. Chemother 1996. 37suppiC 133-142
15. AMSDEN GW. Erithromycin, clarithromycin. and azith-r6mycin. are the differences Clin. Ther 1996. 18 (I) 56-72.
16 YEATES RA. LAUFEN H. ZIMMERMANN T Interaction between midazolam and clarithromycin. comparison with azitromycin. lnt J. Pharmacal Ther 1996. 34 (9) 400-405
17 BIEBUYCK XA. Comparison of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of acute tracheobronchitis and acute infectious exacerbations of chronic bronchitis in adults
J Int. Med. Res. 1996:24 (5): 407-418.
18 ZACHARlAH J A randomized. comparative study to evaluate

Man;;o/ Abril 1999

the effcacy and tolerability of a 3-day course of azithromycin versus a I 0-day course of co-amox!clav as treatment of adult patients with lower respiratory tract infections. J. Antimicrob Chemother 1996; 37 suppl C' 103-113
19. GRlS P. Once-day, 3-day azithromycin versus a three-times-day, I 0-day course of coamoxiclav in the treatment of adults with lower respiratory tract infections: results of a randomi-zed. double-blind comparative study J Antimicrob. Chemot-her 1996. 37 suppl C 93- 100
20 TARLOW MJ. BLOCK SL.I-lARRlS J, KOLOKATHIS A Future indications for macrolides. Pediatr. Infect. Dis. J 1997: 16 (4). 457-462.
21 WELSH L. GAYDOS C. QUTNN TC In vitro activities of azithromycin, clarithromycin. erythromycin, and tetracycline against 13 strains of clamydia pneumoniae. Antirnicrob Agents. Chemother J 1996. 40 (I) 212-214.
22 OLSEN KM, SAN PEDRO G. GANN LP, GUBBINS PO, HALINSKl OM. CAMPBELL GD intrapulmonary pharma-cokinetics of azithromycin in healthy volunteers given five oral doses. Antimicrob. Agents. Chemother. 1996; 40 (II). 2582-2585.

23 WILDFEliER A, LAUFEN H. ZIMMERMANN T. Uptake ofazithromycin by various cells and its intracellular activity under in vivo conditions Antimicrob. Agents. Chemother. 1996. 40(1) 75-79
24 WAITES K, SWIETLO E, GRAY B, BROOKINGS E. ln vitro activities of oral antimicrobial a gems against penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae: implications for outpatient treatment. South. Med. J 1997: 90 (6): 621-626.
25. TREADWAY G, PONT AN1 D. Paediatric safety of azith-romycin Woldwide experience. J. Antimicrob Cbemother. 1996; 37 suppl C: 143-149.
26. ROORD JJ, WOLF BH, GOSSENS MM., KIMPEN JL. Prospective open randomized study comparing efficacies and safeties of a 3-day course of azithromycin and a I 0-day course of erytrornycin in children with
acute lower respiratory tract infections. Antimicrob. Agents. Chemother J 1996; 40 (12): 2765-2768.
27 RAMIREZ JA, SRINATH L, AHKEE S. Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern. Med. 1995. 155. 1273-1276.

28. DUNN CJ. BARRADELL LB Azithromycin. A review of the pharmacological properties and use as 3-day therapy in respiratory tract infections. Drugs 1996. 51 (3): 483-505.
29 POWERS JL Properties of azithromycin that enhance rhe potential for compliance in children with upper respiratory tract infections. Pediatr Infect Dis. J 1996; IS (9 suppl)• 530-37

Vol. V NQ 2 227