

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Eficácia e tolerância da azitromicina *versus* claritromicina no tratamento das infecções do tracto respiratório inferior

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

J. AGOSTINHO MARQUES*¹, RUI PATO², M. FREITAS E COSTA³, A. PAIS RUIVO⁴, R. AMARAL MARQUES⁵, OTÍLIA VIDAL¹, MOUTINHO DOS SANTOS², IBRAIMO MAULIDE³, YGLÉSIAS OLIVEIRA⁵, A. GOUVEIA DE OLIVEIRA**

RESUMO

Setenta e um doentes foram incluídos neste ensaio aberto comparativo e aleatorizado da segurança e eficácia da azitromicina administrada em regime de 3 dias *versus* claritromicina durante 10 dias no tratamento ambulatorial das infecções do tracto respiratório inferior. A azitromicina foi administrada na dose de 500 mg/dia e a claritromi-

ABSTRACT

Seventy one patients were enrolled to an opened, comparative and randomized study to evaluate the safety and efficacy of azithromycin administered during 3 days *versus* clarithromycin during 10 days in the out treatment of lower respiratory tract infections. Azithromycin was given 500 mg once daily and clarithromycin 250 mg twice daily. A total

* Redactor do artigo

** Bioestatista, Datamédica, L^{da}

1 Hospital de S. João. Porto

2 Centro Hospitalar de Coimbra. Coimbra

3 Hospital de St^a Maria. Lisboa

4 Hospital Militar de Belém. Lisboa

5 Hospital Pulido Valente. Lisboa

Recebido para publicação: 98.12.21

Aceite para publicação: 99.01.20

cina na dose de 250 mg b.i.d. Um total de 51 doentes (25 azitromicina e 26 claritromicina) era elegível para a análise de eficácia. A idade média foi de 42.3 anos (entre 19 e 65 anos), sendo 29 doentes (57%) do sexo masculino e a distribuição por diagnóstico foi de 40 (78%) exacerbações de DPOC e de 11 (22%) pneumonias. As características basais estavam distribuídas de forma semelhante nos dois grupos de tratamento. A proporção de doentes com cura ou melhoria clínica na avaliação final foi de 92% no grupo da azitromicina e de 85% no grupo da claritromicina. Nos doentes que terminaram o ensaio não houve falências clínicas no grupo da azitromicina e houve 3 falências no grupo da claritromicina, sendo num dos casos uma sobreinfecção por *E. coli*. Na análise da segurança foram incluídos todos os doentes aleatorizados, distribuídos pelos tratamentos efectivamente recebidos (71 doentes, 40 azitromicina e 31 claritromicina). Um doente do grupo da azitromicina com diagnóstico de cancro do pulmão faleceu no segundo dia de tratamento por hemoptise fulminante que não foi relacionada com a medicação em estudo. Observaram-se reacções adversas dos fármacos em 3 doentes, todos do grupo da claritromicina. Nos parâmetros laboratoriais de segurança observou-se uma modificação do leucograma compatível com a resolução da infecção (redução dos leucócitos e neutrófilos, aumento dos linfócitos), não se observando alteração significativa nos parâmetros bioquímicos. Treze doentes (8 azitromicina e 5 claritromicina) apresentaram alterações laboratoriais a que não foi atribuído significado clínico. Em conclusão, este estudo mostrou uma elevada eficácia tanto da azitromicina como da claritromicina no tratamento das infecções do tracto respiratório inferior. O estudo é inconclusivo quanto à eventual superioridade de uma das substâncias sobre a outra.

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

Palavras-chave: Antibióticos; Macrólidos; Azitromicina; Claritromicina; Infecções respiratórias baixas

of 51 patients (25 to azithromycin and 26 to clarithromycin) were eligible for efficacy assessment. Mean age was 42.3 years (19-25), 29 (57%) patients were male and diagnosis were the following: 40 (78%) exacerbations of COPD and 11 (22%) pneumonia. Both groups were similar in terms of basic details. Clinical success or improvement on final evaluation was noted in 92% of patients in the azithromycin group and in 85% in the clarithromycin group. There were no clinical failures on the azithromycin group and there were 3 on the clarithromycin group (on one of these patients there was a superinfection with *E. coli*). Safety was assessed in all patients randomized to the treatment groups (71 patients; 40 received azithromycin and 31 received clarithromycin). One azithromycin 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 clarithromycin. Regarding laboratory values there was an hematologic change related with infection resolution (leucocytes and neutrophils reduction and lymphocytes increase) and there was no significant chemistry changes. Thirteen patients (8 of azithromycin group and 5 of clarithromycin group) showed laboratory abnormalities with no attributable clinical significance. In conclusion, this study showed a high effectiveness of both azithromycin and clarithromycin in the treatment of lower respiratory 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; Clarithromycin; LRTIs

INTRODUÇÃO

A azitromicina é um novo antibiótico semi-sintético que pertence à classe dos azalidos e que difere estruturalmente da eritromicina pela presença de um

átomo de azoto na posição 9A do anel macrólido. Esta modificação alterou as características farmacocinéticas da azitromicina, prolongando o tempo de semi-vida e determinando maior grau de penetração intracelular (1). Mantendo o espectro anti-microbiano

da eritromicina, revela maior eficácia *in vitro* contra o *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis* e *Citrobacter diversus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* e *pneumoniae*. A actividade *in vitro* contra *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella*, *Streptococcus* do grupo A e D, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella* e *Campylobacter* é similar ao da eritromicina (2). Em estudos animais, a azitromicina mostrou actividade superior à eritromicina contra a infecção por *H. influenzae*, *S. aureus* e *L. pneumophilla*.

Os picos das concentrações plasmáticas da azitromicina são inferiores aos da eritromicina após uma dose oral equivalente, aproximadamente de 0,13 µg/ml, 3 horas após uma dose de 500 mg, provavelmente devido à grande afinidade tecidular da azitromicina (3). Foram observadas altas concentrações do fármaco num grande número de tecidos, com níveis de 1 a 9 µg/ml registados no tecido prostático, amigdalino, pulmonar, ginecológico e renal, 12 a 48 horas após administração oral do fármaco (4). A persistência da azitromicina nesses tecidos é marcadamente superior à da eritromicina, sendo o fármaco excretado na urina de voluntários, durante 14 dias, após uma dose única de 500 mg, e durante 5 semanas depois de uma terapêutica de 6 dias.

Estudos em voluntários saudáveis que receberam doses orais entre 1g e outros em voluntários que receberam até 500mg por dia durante 10 dias, mostraram boa tolerância, com referência apenas a desconforto gastrointestinal ocasional (1). Mais de 5 000 indivíduos foram tratados com azitromicina em estudos clínicos na Europa e América, para uma grande variedade de infecções, com taxas de eficácia de cerca de 90%. A maioria dos doentes adultos receberam 1,5 g durante 3 ou 5 dias. No tratamento de adultos com infecções do tracto respiratório inferior, nas quais *S.pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis* constituem cerca de 70% dos microrganismos isolados, a taxa de erradicação bacteriana para a azitromicina foi de 88%, comparada com 81% para a eritromicina. Os acontecimentos adversos foram predominantemente gastrointestinais (diarreia 3,6%,

náuseas 2,6% e dor abdominal 2,5%). As anomalias laboratoriais foram raras, sendo a mais comum a elevação das transaminases, em 0,6% dos doentes (6).

Foram efectuados estudos para comparar a eficácia e segurança de 10 mg/kg/dia de azitromicina durante 3 dias *versus* agentes comparativos administrados durante 10 dias, no tratamento de infecções pediátricas - faringite estreptocócica, otite média e infecções cutâneas (6,7). As taxas de eficácia foram equivalentes às dos agentes utilizados como termo de comparação. Até à data, mais de 600 crianças receberam este regime de tratamento. Num estudo recente realizado por Manfredi et al. (8) em Itália, um total de 151 crianças, dos 2 aos 14 anos de idade, com infecção aguda do tracto respiratório superior (60 doentes) ou inferior (91 doentes) foram tratados com azitromicina numa dose de 10 mg/kg/dia em toma única durante 3 dias ou com eritromicina na dose de 50 mg/kg/dia 3 vezes por dia, pelo menos durante 7 dias. No grupo das infecções do tracto respiratório inferior uma resposta positiva, com cura e melhoria foi observada em 99,8% dos doentes tratados com azitromicina. Não foram observadas falências terapêuticas. No grupo da eritromicina, 97,5% dos doentes teve uma resposta positiva, tendo-se observado uma falência terapêutica. Dados preliminares de um ensaio clínico utilizando a azitromicina comparativamente à eritromicina no tratamento de pneumonias da comunidade em crianças, mostram resultados comparáveis na visita do dia 15 (± 2) (9). Nos estudos pediátricos, a azitromicina foi bem tolerada, provocando acontecimentos adversos ligeiros, principalmente gastrointestinais, em 4,6% dos doentes.

O objectivo principal deste estudo foi a determinação da eficácia clínica, segurança e tolerância da Azitromicina administrada durante 3 dias, comparativamente com a Claritromicina administrada durante 10 dias, no tratamento de infecções respiratórias baixas (bronquite aguda, exacerbação aguda de bronquite crónica ou DPOC e pneumonia adquirida na comunidade), em doentes ambulatoriais que não requeiram terapêutica antibiótica parentérica.

MATERIAL E MÉTODOS

Estava prevista a inclusão de 100 doentes (20 por cento). Após verificação dos critérios de elegibilidade e obtido o consentimento por escrito, os doentes foram aleatorizados para um dos braços terapêuticos. Foi obtida a história clínica e realizado um exame físico completo. Nessa visita foram obtidos exames laboratoriais hematológicos e bioquímicos e amostras de expectoração/secreções brônquicas para exame bacteriológico. Nos doentes com pneumonia foi feita uma radiografia do tórax. Finalmente, foi administrada a primeira dose do fármaco e explicada a administração das doses subsequentes.

Os doentes foram avaliados 7 a 10 dias (visita 2) e 15 a 20 dias (visita 3) após a primeira administração do fármaco para avaliação da evolução clínica, do cumprimento da terapêutica e da ocorrência de efeitos adversos. Na visita 3 foram repetidos os exames laboratoriais (hematologia e bioquímica), a colheita de expectoração/secreções brônquicas se tivesse sido feita na visita inicial, e a radiografia do tórax nos doentes com pneumonia. Nos doentes em que o investigador considerou necessário, devido à evolução do quadro clínico, foi realizada uma 4ª visita de *follow-up*.

A Azitromicina foi administrada na dose de 500 mg/dia p.o. (duas cápsulas de 250 mg em toma única diária) durante 3 dias consecutivos. Cada dose foi administrada fora das refeições, no mínimo uma hora antes ou duas horas depois da ingestão de alimentos. A Claritromicina foi administrada na dose de 250 mg p.o. de 12 em 12 horas durante 10 dias. O método de alocação dos tratamentos foi por aleatorização simples por centro de estudo, fornecido sob a forma de lista de aleatorização.

Os critérios de inclusão eram: doentes ambulatorios de ambos os sexos com idade entre os 18 e os 65 anos, com diagnóstico de infecção respiratória baixa (bronquite aguda, exacerbação aguda de bronquite crónica, DPOC ou pneumonia da comunidade) estabelecido em bases clínicas e radiológicas, com menos de uma semana de evolução, que não necessi-

tassem de terapêutica antibiótica parentérica e que tivessem dado o seu consentimento informado para participar no ensaio.

Para o diagnóstico de infecção respiratória baixa os doentes deveriam ter: a) expectoração purulenta no exame macroscópico e menos que 10 células epiteliais e mais que 25 leucócitos polimorfonucleares por campo no exame microscópico; b) evidência clínica de infecção respiratória aguda com, pelo menos, um dos seguintes: febre (temperatura axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$, arrepios ou leucocitose, sintomas ou sinais sugestivos de infecção aguda do tracto respiratório inferior (tosse, dispneia, aumento do volume e purulência da expectoração, fervores, roncos, sibilos, ou evidência de consolidação, no exame físico).

A definição de pneumonia deveria ser baseada na presença de infiltrado *de novo* e persistente na radiografia do tórax não atribuível a outra etiologia e pelo menos três das seguintes manifestações: leucocitose > 10.000 por mm^3 ou leucopenia < 4.000 mm^3 , exame físico compatível, expectoração purulenta (≥ 25 leucócitos polimorfonucleares por campo), febre, isolamento de um microrganismo na expectoração/secreções brônquicas.

O diagnóstico de exacerbação aguda de bronquite crónica ou de doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) assentava num aumento significativo ($>50\%$) na produção e na purulência da expectoração habitualmente produzida pelo doente, adicionado a um diagnóstico clínico estabelecido de bronquite crónica, enfisema, asma ou bronquite asmática.

Foram excluídos os seguintes doentes: doentes com pneumonia grave lobar, com envolvimento de mais de um lobo, ou com derrame pleural extenso que na opinião do investigador necessitassem de terapêutica parentérica ou não responderam à terapêutica com os fármacos em estudo devido a factores de risco (infecção nosocomial ou bacteriemia suspeita ou confirmada); coexistência de bronquite crónica, bronquiectasias ou DPOC não acompanhadas de infecção aguda; leucopenia < 3.000 mm^3 ; doentes com necessidade de oxigenoterapia; mulheres grávidas ou a amamentar ou que não usassem métodos

anticonceptivos eficazes; doentes com doenças concomitantes graves, fibrose quística, imunocomprometidos ou com asplenia funcional; doentes com asma grave; doentes com necessidade de tratamento concomitante com outro antibiótico, com corticóides, digitálicos ou ergotamina; doentes com hipersensibilidade aos macrólidos; doentes medicados previamente com azitromicina, ou com outro agente antimicrobiano nas 72 horas prévias ao estudo com excepção dos doentes em que se verificou falência do tratamento; e os doentes sujeitos a tratamento com outro fármaco em investigação nos 30 dias precedendo o estudo. Eram ainda excluídos os doentes cuja patologia era causada por agentes patogénicos reconhecidamente resistentes à Azitromicina ou a Claritromicina.

Todos os doentes incluídos sem violação dos critérios de inclusão seriam elegíveis para avaliação da eficácia, excepto se viesse a ser demonstrada infecção por agente microbiano reconhecidamente resistente à azitromicina ou à claritromicina. Seriam elegíveis para avaliação da segurança os doentes que tivessem recebido, pelo menos, uma administração da substância em estudo. Os critérios de avaliação considerados foram:

- a) **Eficácia clínica**, classificada em cura (ausência dos sintomas iniciais e sinais clínicos e radiológicos presentes na avaliação inicial); melhoria (melhoria significativa ou desaparecimento parcial dos sintomas iniciais e sinais clínicos e radiológicos presentes na avaliação inicial) e falência (ausência de melhoria dos sintomas iniciais e sinais clínicos e radiológicos presentes na avaliação inicial).
- b) **Eficácia microbiológica**, só determinável nos doentes com isolamento do agente, classificada em cura (erradicação do agente patogénico inicial), falência (persistência do agente patogénico inicial); e sobreinfecção (ausência do organismo patogénico inicial mas presença de um microrganismo diferente).
- c) **Segurança**, medida pela ocorrência de efeitos adversos. Consideram-se efeitos adversos

todos os eventos observados ou relatados pelo doente, independentemente da sua relação causal com o medicamento em estudo. Os efeitos adversos foram classificados em reacções adversas ao fármaco quando existia algum grau de probabilidade de haver uma relação causal com a substância em estudo, doenças intercorrentes, agravamento de condição pré-existente e alterações laboratoriais. Nestas últimas consideraram-se apenas aquelas às quais o investigador atribuiu significado clínico.

Os doentes não poderiam ser medicados com outros agentes antimicrobianos, corticóides, digitálicos ou ergotamina. Todas as medicações administradas durante o ensaio, para além dos fármacos do estudo, eram registadas em folha própria do CRF.

O estudo deveria ser interrompido nas seguintes circunstâncias: resposta insuficiente ao fármaco, efeitos adversos que implicassem a necessidade de interromper a terapêutica, doenças intercorrentes, retirada do consentimento pelo doente ou qualquer outro motivo que o médico ou o doente considerem não aconselhar a permanência no estudo. Estes doentes seriam avaliados, até à data da interrupção do estudo.

MÉTODOS ESTATÍSTICOS

As características demográficas e clínicas basais foram descritas para a globalidade da população do estudo. A análise principal do estudo foi feita por intenção de tratar, incluindo todos os doentes elegíveis de acordo com os critérios definidos no protocolo e utilizando como valor da variável de resposta a última documentação válida.

As estimativas dos intervalos de confiança de 95% para proporções foram calculadas pela distribuição binomial. No teste das hipóteses formais do estudo utilizou-se o teste exacto de Fisher. As análises secundárias (confirmatórias) incluíram a análise de eficácia no subgrupo de doentes que completou o

ensaio sem violações do protocolo (análise por protocolo), a análise de eficácia de todos os doentes incluídos, e a análise de eficácia com ajustamento por centro e por características basais dos doentes (idade, sexo e diagnóstico). Nesta análise utilizou-se a regressão logística.

Na análise de segurança descreveram-se os efeitos adversos por doente. Na análise das alterações nos parâmetros laboratoriais de segurança identificaram-se os indivíduos com valores acima ou abaixo dos valores de referência, comparou-se a evolução dos valores observados entre a avaliação inicial em cada grupo pelo teste de Student para amostras emparelhadas, e a evolução entre os dois grupos pelo teste de Student.

A análise estatística foi realizada num computador Pentium, utilizando o programa estatístico STATA 5.0 para Windows (STATA Corporation, College Station, USA, 1996).

RESULTADOS

Entre 13 de Janeiro de 1995 e 2 de Abril de 1997 foram incluídos 71 doentes em cinco centros de estudo (Quadro I).

Seis doentes não tinham critérios de inclusão: 5 doentes tinham idade superior a 65 anos, tendo um deles uma doença concomitante grave (carcinoma do pulmão) e uma doente estava grávida. Estes doentes foram excluídos da análise de eficácia mas mantidos na análise de segurança.

Cinco dos 15 doentes do centro 4 receberam medicação errada: neste centro não foi cumprida a aleatorização definida no protocolo, com alocação errada logo a partir do segundo doente incluído. Em consequência, todos os doentes deste centro foram excluídos da análise de eficácia, mas foram retidos para a análise de segurança. Dois dos 18 doentes do centro 3 receberam medicação errada: dois doentes aleatorizados para claritromicina foram tratados com azitromicina, mas não houve evidência de não ter sido cumprido o esquema de aleatorização. Estes doentes foram incluídos na análise de eficácia e mantidos no grupo da claritromicina, para onde haviam sido aleatorizados. Um doente do centro 3 fez medicação concomitante não permitida com digoxina. Nove doentes do grupo da claritromicina (sete do centro 1 e dois do centro 4 e nenhum do grupo da azitromicina) não fizeram a dose prevista da medicação. Em 6 doentes a avaliação final foi feita mais de 5 dias depois do definido no protocolo. Todos estes doentes foram incluídos na análise de eficácia.

Entre os 71 doentes, houve 4 interrupções prematuras do ensaio. Um doente não incluído na análise de eficácia faleceu na sequência de uma hemoptise fulminante como complicação de uma neoplasia do pulmão. Três doentes incluídos na análise de eficácia (2 azitromicina e 1 claritromicina) não chegaram a ter nenhuma avaliação da resposta, por abandono (1 doente), intercorrência infecciosa (1 doente) e efeitos adversos (1 doente). De acordo com o princípio da intenção de tratar, estes doentes foram considerados como falência do tratamento.

QUADRO I
Distribuição por centros

Centro	Investigador principal	Doentes incluídos	Azitromicina	Claritromicina
1- Centro Hospitalar de Coimbra	Dr. Rui Pato	20	10	10
2-Hospital de S.João	Prof. J. Agostinho Marques	8	4	4
3- Hospital Militar de Belém	Dr. Pais Ruivo	18	9	9
4 Hospital de Santa Maria	Prof. M. Freitas e Costa	15	9	6
5-Hospital de Pulido Valente	Dr. R. Amaral Marques	10	5	5
TOTAL		71	37	24

EFICÁCIA E TOLERÂNCIA DA AZITROMICINA *VERSUS* CLARITROMICINA NO TRATAMENTO DAS INFECÇÕES DO TRACTO RESPIRATÓRIO INFERIOR

A população válida para análise de eficácia por intenção de tratar (Quadro II) é de 51 doentes. A população válida para análise da segurança é de 71 doentes.

Características demográficas e basais

Nos 51 doentes analisáveis por intenção de tratar, a idade média era de 42,3 anos (DP 14,1 anos; Quadro III), sendo 29 doentes (57%) do sexo masculino e 22 (43%) do sexo feminino (Quadro IV). A distribuição por diagnósticos foi: 24 (47%) com bronquite aguda, 16 (31%) com exacerbação de DPOC e 11 (22%) com pneumonia adquirida na comunidade (Quadro V).

Os doentes ficaram distribuídos por aleatorização da seguinte forma: azitromicina 25 doentes; claritromicina 26 doentes. A distribuição destas características era semelhante nos dois grupos de tratamento (idade, $p=0,74$; sexo, $p=0,58$; diagnóstico, $p>0,99$).

Oito doentes do grupo da azitromicina e cinco do grupo da claritromicina tinham alterações no exame

QUADRO II
Populações em estudo

Doentes incluídos	71
Doentes com ≥ 1 administração de tratamento	71
Doentes com ≥ 1 avaliação	67
Doentes que terminaram o estudo	67
Doentes avaliáveis por intenção de tratar	51*
Doentes avaliáveis para segurança	71

* Excluídos da análise o Centro 4 por violação da aleatorização e 5 doentes com violação dos critérios de inclusão

QUADRO III
Distribuição por idade e grupo (Doentes avaliáveis para eficácia)

Idade (anos)	Azitromicina	Claritromicina	TOTAL
18-29	6	7	13
30-39	4	6	10
40-49	6	7	13
50-59	5	0	5
60-65	4	6	10
TOTAL	25	26	51
Média	43.0	41.6	42.3
Desvio padrão	14.8	13.5	14.1
Mediana	45	41	43
Mínimo	19	20	19
Máximo	65	62	65

QUADRO IV
Distribuição por sexo e grupo

Sexo (nº, %)	Azitromicina	Claritromicina	TOTAL
Masculino	13 (52%)	16 (62%)	29 (57%)
Feminino	12 (48%)	10 (38%)	22 (43%)
TOTAL	25	26	51

QUADRO V

Distribuição por diagnóstico e grupo (Doentes avaliáveis para eficácia)

Diagnóstico (nº,%)	Azitromicina	Claritromicina	TOTAL
Bronquite aguda	12 (48%)	12 (46%)	24 (47%)
Exacerbação de DPOC	8 (32%)	8 (31%)	16 (31%)
Pneumonia	5 (20%)	6 (23%)	11 (22%)
TOTAL	25	26	51

físico, excluindo as manifestações da doença em estudo. Os sintomas e sinais observados foram a tosse (98% dos doentes), a expectoração (86%), a dispneia/polipneia (63%) e os arrepios (31%).

A radiografia do tórax foi realizada em 49 doentes. Em 9 doentes (18%) era normal, em 30 (61%) mostrava reforço marcado, e em 12 (24%) apresentava um infiltrado sugestivo de pneumonia.

Trinta e cinco doentes realizaram exame bacteriológico da expectoração e um das secreções brônquicas (Quadro VI). O exame directo foi positivo em 11 doentes; o exame cultural foi positivo (Quadro VII) em um doente do grupo azitromicina (*Ps.aeruginosa*) e em 3 doentes do grupo claritromicina (dois com *H. influenzae*, um com infecção mista por *S. aureus* e

H.parainfluenzae). Apenas num caso (*H influenzae*) foi realizado antibiograma, com sensibilidade aos fármacos em estudo.

RESULTADOS DOS PARÂMETROS DE EFICÁCIA

Foram incluídos 51 doentes na análise de eficácia por intenção de tratar. A Azitromicina foi administrada durante três dias em 23 doentes, tendo dois doentes terminado o ensaio após a visita inicial. Todos estes 23 doentes receberam 1500 mg de azitromicina. A claritromicina foi administrada durante 10 dias a 25 doentes, tendo um doente terminado o ensaio após a visita inicial. Vinte e quatro doentes receberam um

QUADRO VI

Exames bacteriológicos (Doentes avaliáveis para eficácia)

Exame bacteriológico	Azitromicina	Claritromicina
Colheita não realizada	8	7
Expectoração	16	19
Secreções brônquicas	1	0
EXAME DIRECTO		
não realizado	8	8
positivo	6	5
negativo	11	13
EXAME CULTURAL		
não realizado	12	9
positivo	1	3
negativo	12	14

EFICÁCIA E TOLERÂNCIA DA AZITROMICINA *VERSUS* CLARITROMICINA NO TRATAMENTO DAS INFECÇÕES DO TRACTO RESPIRATÓRIO INFERIOR

QUADRO VII

Exame bacteriológico (Doentes avaliáveis para eficácia)

Microrganismos	Azitromicina	Claritromicina
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	2
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	-	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	-
Número de registos	1	4
Número de doentes	1	3
Número de estirpes	1	3

total de 5000 mg de claritromicina e um doente apenas 4500mg.

Dezoito doentes do grupo azitromicina e 15 do grupo claritromicina fizeram medicação concomitante com outros fármacos. Os grupos terapêuticos mais utilizados foram os anti-asmáticos, os antipiréticos-analgésicos-antiinflamatórios, os corticóides inalados e os expectorantes/antitússicos.

Na análise por intenção de tratar, a proporção (e intervalo de confiança de 95%) de doentes com cura clínica (Quadro VIII) 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 proporção (IC95%) de curas ou melhoria nos dois grupos foi, respectivamente, de 92% (74 a 99%) e de 84,6% (65,1 a 95,6%). Estas diferenças não são estatisticamente significativas ($p=0,79$ pelo teste exacto de Fisher).

As estimativas da diferença das proporções de doentes com cura clínica entre os dois grupos é de 6,2% (IC95: 21% a favor da claritromicina e 33% a favor da azitromicina); relativamente às proporções de

curas ou melhorias as estimativas são 7,4% (8,0% a favor da claritromicina a 22,7% a favor da azitromicina).

Na visita 2 também não havia diferenças significativas ($p=0,91$) entre os grupos quanto à eficácia clínica. A distribuição das respostas nos dois grupos não diferiu também entre os centros ($p=0,96$).

A eficácia bacteriológica apenas pôde ser avaliada num doente do grupo azitromicina (curado) e em três do grupo claritromicina (dois curados, uma sobreinfecção por *E. coli*).

A radiografia do tórax foi repetida, em média, 18 dias (grupo azitromicina) e 16 dias (grupo claritromicina) após o início da terapêutica. No final do estudo houve uma melhoria significativa das lesões radiográficas nos dois grupos, mas não havia diferença estatisticamente significativa na distribuição dos tipos de achados entre os dois grupos ($p=0,48$ pelo teste exacto de Fisher).

Os resultados das análises confirmatórias foram consistentes com o resultado da análise principal. Na

QUADRO VIII

Eficácia clínica

Eficácia (nº, %)	Azitromicina	Claritromicina
Curado	15 (60%)	14 (54%)
Melhorado	8 (32%)	8 (31%)
Falência	2 (8%)	4 (15%)
TOTAL	25 (100%)	26 (100%)

análise por protocolo, em 40 doentes (20 azitromicina e 20 claritromicina) não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,30$), sendo a estimativa da diferença entre a azitromicina e a claritromicina de 10,0% (IC95%; 20,7% a 40,7%) para a proporção de curas, e de 15,0% (IC95%; -0,6 a 30,6%) para a proporção de curas ou melhorias. Nestes doentes que terminaram o ensaio houve 3 falências terapêuticas no grupo claritromicina e nenhuma no grupo azitromicina.

RESULTADOS DOS PARÂMETROS DE SEGURANÇA

Foram incluídos na análise dos parâmetros de segurança todos os 71 doentes incluídos no estudo. Nesta análise, os grupos de tratamento correspondem aos tratamentos efectivamente recebidos. A distribuição dos doentes pelo grupos é a seguinte: 40 doentes no grupo azitromicina e 31 doentes no grupo claritromicina.

Todos os doentes do grupo da azitromicina, excepto dois doentes que terminaram prematuramente o ensaio, receberam os 1500 mg previstos. Nove doentes do grupo da claritromicina (sete do centro 1 e dois do centro 4) receberam uma dose inferior ao previsto: 1 doente fez 4 750 mg, 5 fizeram 4 500 mg, 1 fez 4 250 mg, e 2 fizeram 4 000 mg. Neste grupo, a dose média de claritromicina administrada foi de 4817 mg (DP 314 mg).

Observaram-se efeitos adversos em 10 doentes (25,0%) do grupo azitromicina e em 8 (25,8%) do grupo da claritromicina ($p>0,99$).

Três doentes do grupo claritromicina (9,7%) e

nenhum do grupo azitromicina apresentaram reacções adversas dos fármacos ($p=0,08$). Estes efeitos foram (Quadro IX): azia ligeira a moderada em dois casos; um outro caso apresentou náuseas/vómitos e alterações do trânsito intestinal, de intensidade grave, que levou à suspensão da substância em estudo. Estes efeitos começaram no segundo dia da administração do fármaco e tiveram a duração de dois a três dias.

Dois doentes do grupo azitromicina tiveram intercorrências. Um doente começou com um quadro de bursite infectada que se iniciou no primeiro dia do ensaio e que necessitou de suspensão da terapêutica em estudo e medicação com Cefixime. Outro doente apresentou uma tromboflebite no 15º dia do ensaio. Estas intercorrências foram consideradas pelos investigadores como não relacionadas com a medicação em estudo.

Ocorreu um efeito adverso grave no grupo da azitromicina: um doente com diagnóstico de cancro no pulmão veio a falecer durante o ensaio na sequência de uma hemoptise fulminante iniciada no segundo dia de tratamento. Esta ocorrência foi considerada pelo investigador como não relacionada com o tratamento em estudo.

No grupo da claritromicina houve um aumento de cerca de 12% no número de plaquetas, que não foi observado no grupo da azitromicina ($p=0,045$). Em ambos os grupos houve uma redução estatisticamente significativa do número de leucócitos e percentagem de neutrófilos, e um aumento da percentagem de linfócitos. Estas variações são atribuíveis à resolução da infecção. No grupo da azitromicina observou-se também um ligeiro aumento na proporção de eosinófilos (em média de 0,56 pontos percentuais), e no grupo da claritromicina um aumento médio de

QUADRO IX

Reacções adversas: descrição

Classe	Descrição	Azitromicina	Claritromicina
Aparelho digestivo	Azia	0	2 6.5%
	Náuseas/vómitos	0	1 3.2%
	Alt. Trânsito intestinal	0	1 3.2%

50.000/mm³ no número de plaquetas, que contudo não atinge significado estatístico ($p=0,09$). No total, 31 doentes (16 azitromicina e 15 claritromicina) apresentaram alterações laboratoriais. Destes, 8 doentes (20%) do grupo azitromicina e 5 (16%) do grupo claritromicina apresentaram variações dos parâmetros laboratoriais com significado clínico ($p=0,76$). No grupo da azitromicina essas alterações foram: anemia (1 doente), neutropenia (2 doentes), eosinofilia (1 doente), elevação da bilirrubina total (3 doentes) e elevação da AST (1 doente). No grupo da claritromicina foram: linfopenia (2 doentes), elevação das aminotransferases (2 doentes), e elevação da bilirrubina total (1 doente). Essas alterações foram ligeiras.

DISCUSSÃO

No tratamento das pneumonias adquiridas na comunidade, o relatório de consenso da ATS de 1993 (10) recomenda o recurso aos novos macrólidos se os doentes têm idade inferior a 60 anos e não apresentam comorbidade. Nas infecções das vias aéreas inferiores o lugar dos macrólidos era limitado no caso particular das exacerbações da DPOC devido à actividade antimicrobiana modesta da eritromicina nas infecções pelos géneros *Haemophilus* e *Moraxella*, encontrando lugar de primeiro plano nas pneumonias do ambulatório. Os novos macrólidos trouxeram novo interesse a este grupo por se verificar melhor actividade para essas bactérias *in vitro* (11,12). Simultaneamente estas drogas resolveram alguns dos problemas de toxicidade digestiva da eritromicina (13) e, em grau variável de droga para droga, os problemas de interacção com outras drogas muito usadas em doentes crónicos (xantinas, ergotamina, carbamazepina, midazolam, terfenadina) (14,15,16).

Os ensaios comparativos entre macrólidos e beta-lactâmicos revelaram eficácia equivalente no tratamento de infecções das vias aéreas inferiores (17,18,19). No caso particular das pneumonias adquiridas na comunidade, o recurso aos macrólidos é

virtualmente preferível quando se admite que as infecções por *Mycoplasma*, *Clamidia* e *Legionella* parecem ter mais importância do que a que se supunha há alguns anos (20,21). Por estas razões a indicação dos macrólidos tem vindo a adquirir relevo como primeira opção terapêutica em todas as infecções das vias aéreas inferiores.

A azitromicina tem características especiais que a distinguem dos restantes membros do grupo. Farmacologicamente é um azalide, com um átomo de azoto na posição 9A, no anel macrólido. As suas propriedades peculiares de farmacocinética permitem atingir concentrações elevadas nas células fagocíticas, com acumulação sustentada no tecido pulmonar (22,23). De acordo com a literatura, esta droga é mais eficaz do que a claritromicina e a roxitromicina nas estirpes patogénicas de *Haemophilus* e *Moraxella*, sendo proposta como alternativa a utilizar nas infecções das vias aéreas inferiores, incluindo pneumonias adquiridas na comunidade e exacerbações de DPOC (11).

O presente estudo procurou comparar a azitromicina com a claritromicina, sendo este macrólido um fármaco muito conhecido e de que há grande experiência. Procurou-se comparar os dois produtos nas condições de dosagem e posologia das preparações disponíveis no mercado, pretendendo avaliar a eficácia em termos de cura clínica e microbiológica, e em termos de segurança.

O estudo da eficácia clínica das duas drogas foi prejudicado pelos erros de selecção que limitaram o número de doentes elegíveis que passaram do número inicial de 71 para 51. A eficácia clínica dos dois tratamentos foi semelhante, ambos satisfatórios. Estes resultados são concordantes com outros estudos análogos (24). A eficácia microbiológica foi impossível de avaliar, atendendo ao número reduzido de resultados microbiológicos conseguidos do laboratório. Também nesta matéria se encontraram as limitações reveladas por outros estudos recentes comprovando a enorme dificuldade de se dispor de informação microbiológica na prática clínica, determinante da necessidade de basear a escolha da quimioterapia das infecções respiratórias em pressupostos empíri-

cos. Nos trabalhos publicados que conseguiram responder a esta questão, verifica-se que a eficácia da azitromicina é semelhante à claritromicina e superior à eritromicina (12).

A frequência de reacções adversas foi muito baixa com ambas as drogas. Se forem excluídos os acontecimentos claramente independentes da antibioterapia (hemoptise maciça num doente com cancro do pulmão, tromboflebite), os efeitos adversos limitaram-se a azia ligeira e moderada, náuseas e vômitos e alteração do trânsito intestinal ocorrendo em 0% dos doentes tratados com azitromicina e 9,7% dos doentes tratados com claritromicina. Estes resultados são comparáveis aos de outros trabalhos (25). Revelam franca superioridade da azitromicina em relação à eritromicina (26) e superioridade da azitromicina sobre a claritromicina, embora discreta.

Verificou-se que o número de doentes com interrupção do tratamento foi mais elevado no grupo da claritromicina (9 *versus* 2). As interrupções de tratamento não parecem relacionadas com as reacções adversas ou outras causas identificáveis. A diferença de comportamento entre os dois grupos concorda com a maior comodidade posológica da azitromicina, em particular com a menor duração de tratamento.

As questões da posologia e da duração do tempo de tratamento não são primariamente consideradas neste estudo, embora os resultados projectem alguma luz sobre a matéria. A redução do tempo de internamento tem sido muito estudada, como tentativa de

reduzir os internamentos hospitalares através da passagem precoce das terapêuticas endovenosas para terapêuticas orais (27) e por redução do tempo total de antibioterapia (28). A azitromicina tem características farmacodinâmicas peculiares que lhe permitem uma posologia em três tomas apenas, dando a oportunidade de obter este objectivo (redução do tempo de tratamento) mantendo a eficácia microbiológica no terreno infectado equivalente a 5-10 dias de tratamento com outras drogas alternativas (28,29), sem necessidade de prosseguir a ingestão de drogas durante todo o tempo de tratamento. As consequências desta simplificação posológica necessitam de ser estudadas com outras abordagens para avaliar se a menor dependência da *compliance* do doente tem influência mensurável sobre a eficácia terapêutica dos macrólidos, já não em condições de ensaio controlado, mas na prática clínica corrente. Estudos preliminares (28) revelam que este aspecto parece ser de muito interesse na Medicina do ambulatório e na transição precoce dos doentes do ambiente hospitalar para o domicílio.

Em conclusão, este estudo demonstrou que a azitromicina durante 3 dias e a claritromicina durante 10 dias são muito eficazes no tratamento de infecções do tracto respiratório inferior, atingindo resultados globais equivalentes. As duas drogas despertaram efeitos adversos *minor*, mais frequentes no grupo da claritromicina. O cumprimento do plano de tratamento até ao fim foi melhor conseguido pelos doentes do grupo da azitromicina.

BIBLIOGRAFIA

1. HOPKINS SJ, WILLIAMS D. Clinical Tolerability and safety of azithromycin in children. *Pediatr. Infect. Dis.* 1995; 14: S67-71.
2. NEU HC, CHIN NX, SAHA G, LABTHAVIKUL P. Comparative in vitro activity of the new oral macrolide azithromycin. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1996; 7 (4): 541-544.
3. CONTE JE, GOLDEN J, DUNCAN S, MCKENNA E, LIN E, ZURLINDEN E. Single-dose intrapulmonary pharmacokinetics of azithromycin, clarithromycin, ciprofloxacin, and cefuroxime in volunteer subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40 (7): 1617-1622.
4. PHARMACOKINETICS OF AZITHROMYCIN IN PEDIATRIC PATIENTS. Comparison with other agents used for treating otitis media and streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis. J.* 1995; 14: S39-44.

EFICÁCIA E TOLERÂNCIA DA AZITROMICINA *VERSUS* CLARITROMICINA NO TRATAMENTO DAS INFECÇÕES DO TRACTO RESPIRATÓRIO INFERIOR

5. HOPKINS S. Clinical toleration and safety of azithromycin. *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: S51-56.
7. MCLINN S. Double blind and open label studies of azithromycin in the management of acute otitis 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, CHIODO F. Clinical comparative study of azithromycin versus erythromycin in the treatment of acute respiratory tract infections in children. *Jour. Chemother.* 1992; 4: 364-370.
9. PRINCIPI N, BIASISNI G, CARAMIA G, CASCIO G, CHIODO F, LONGO L, SEVERI F, SCHETTINI F, SPADA A. Azithromycin versus erythromycin in the treatment of pediatric community acquired pneumonia. 18th ICC - Stockholm. 1993; 591.
10. GUIDELINES FOR THE INITIAL MANAGEMENT OF ADULTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA. Diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am. Respir. Dis.* 1993; Vol 148: 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.* 1996; 38 suppl A: 85-96.
13. LODE H, BORNER K, KOEPE P, SCHABERG T. Azithromycin - review of key chemical, pharmacokinetic and microbiological features. *J. Antimicrob. Chemother.* 1996; suppl 37: 1-8.
14. Nahata M. Drug interactions with azithromycin and the macrolides: an overview. *J. Antimicrob. Chemother.* 1996; 37 suppl C: 133-142.
15. AMSDEN GW. Erythromycin, clarithromycin, and azithromycin: are the differences real? *Clin. Ther.* 1996; 18 (1): 56-72.
16. YEATES RA, LAUFEN H, ZIMMERMANN T. Interaction between midazolam and clarithromycin: comparison with azithromycin. *Int. J. Pharmacol. 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. ZACHARIAH J. A randomized, comparative study to evaluate the efficacy and tolerability of a 3-day course of azithromycin versus a 10-day course of co-amoxiclav as treatment of adult patients with lower respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 1996; 37 suppl C: 103-113.
19. GRIS P. Once-day, 3-day azithromycin versus a three-times-day, 10-day course of coamoxiclav in the treatment of adults with lower respiratory tract infections: results of a randomized, double-blind comparative study. *J. Antimicrob. Chemother.* 1996; 37 suppl C: 93-100.
20. TARLOW MJ, BLOCK SL, HARRIS J, KOLOKATHIS A. Future indications for macrolides. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997; 16 (4): 457-462.
21. WELSH L, GAYDOS C, QUINN TC. In vitro activities of azithromycin, clarithromycin, erythromycin, and tetracycline against 13 strains of *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob. Agents. Chemother. J.* 1996; 40 (1): 212-214.
22. OLSEN KM, SAN PEDRO G, GANN LP, GUBBINS PO, HALINSKI DM, CAMPBELL GD. Intrapulmonary pharmacokinetics of azithromycin in healthy volunteers given five oral doses. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1996; 40 (11): 2582-2585.
23. WILDFEÜER A, LAUFEN H, ZIMMERMANN T. Uptake of azithromycin 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. In vitro activities of oral antimicrobial agents against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: implications for outpatient treatment. *South. Med. J.* 1997; 90 (6): 621-626.
25. TREADWAY G, PONTANI D. Paediatric safety of azithromycin: Worldwide experience. *J. Antimicrob. Chemother.* 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 10-day course of erythromycin in children with community-acquired 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 the potential for compliance in children with upper respiratory tract infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1996; 15 (9 suppl): S30-37.