

Artigo Técnico

Pneumologia – Maio / 2007

Estudo aberto, randomizado, de resultados a longo prazo comparando levofloxacino versus antibiótico-padrão na terapia de exacerbações agudas de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

O estudo investiga se a terapia de exacerbações agudas de DPOC com levofloxacino modifica os resultados a longo prazo em relação a pacientes tratados com antibiótico-padrão.

Fármaco em estudo:	levofloxacino
Autoria:	Ruiz-González, A.; Giménez, A.; Gómez-Arbonés, X.; Soler-González, J.; Sánchez, V.; Falguera, M.; Porcel, J.M. Open-label, randomized comparison trial of long-term outcomes of levofloxacin versus standard antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease Respirology, 12: 117–121. 2007.

RESUMO

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) constitui uma importante causa de mortalidade e de custos para o sistema de saúde. As exacerbações são o principal determinante da qualidade de vida e dos custos para os pacientes. Estudos anteriores têm demonstrado os benefícios dos antibióticos em pacientes selecionados nas exacerbações agudas da DPOC (EA-DPOC). O aumento da resistência a antibióticos leva ao uso de antibióticos de largo espectro e cria a necessidade de determinar se estes novos agentes são mais efetivos que os antibióticos-padrão em relação aos resultados a curto e longo prazo. A fluoroquinolona levofloxacino é ativo contra patógenos comuns do trato respiratório, incluindo pneumococos penicilina-resistentes e, recentemente, vem sendo adicionado ao arsenal terapêutico das EA-DPOC.

OBJETIVOS

Este estudo objetiva investigar se a EA-DPOC tratada com levofloxacino altera o prognóstico a longo prazo destes pacientes em relação ao uso de antibióticos-padrão.

PACIENTES E MÉTODOS

O estudo foi randomizado, aberto, de fase IV, sendo selecionados pacientes com idade maior que 40 anos, com diagnóstico de DPOC, admitidos na emergência com diagnóstico primário de EA-DPOC.

Para o diagnóstico da EA foram utilizados:

- (i) Razão VEF1/CVF \leq 70% e VEF1 \leq 80% do predito;
- (ii) Exacerbação grave tipo I ou exacerbação de Anthonisen com piora da dispnéia, aumento da secreção em volume e viscosidade; (iii) RX de tórax com novo infiltrado.

Foram excluídos pacientes com história de reação prévia aos fármacos utilizados no estudo, gravidez ou lactação, Síndrome de QTc longo, insuficiência hepática ou renal grave ou outra doença pulmonar que não DPOC.

Os pacientes foram randomizados para receber levofloxacino 500mg/dia por 10 dias (grupo 1) ou antibióticos-padrão de acordo com a preferência do médico avaliador entre: claritromicina 500mg 2x/dia, cefuroxima 500mg 2x/dia ou amoxicilina-clavulanato 875/125mg 3x/dia por 10 dias (grupo 2). Foram mantidos os broncodilatadores e esquemas habituais de manutenção prescritos pelos médicos que seguiam estes pacientes, sendo que todos os pacientes receberam prednisolona 40mg/dia por 10 dias.

Foi realizado seguimento por 6 meses com 3 visitas: no início do estudo, com 1 mês e com 6 meses. Na primeira visita foram observadas as características de base dos pacientes e nas 2 subseqüentes a mortalidade devido a exacerbações (a), número de exacerbações (b), necessidade de internação pelas exacerbações (c), período livre de infecção (d), oximetria de pulso (e), função pulmonar medida pela espirometria (f) e avaliação da qualidade de vida medida pelo questionário AQ20 (g).

A decisão pela internação obedecia a critérios estabelecidos previamente no início do estudo. O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local e foi assinado consentimento informado.

VEF 1: volume funcional expiratório em 1 s
CVF: capacidade vital forçada

RESULTADOS

Um total de 116 pacientes foi selecionado para o estudo durante um período de 4 meses. Preenchidos os critérios de exclusão restaram 93 pacientes, 45 (48%) no grupo levofloxacino, e 48 (52%) no grupo 2 [23 (48%) claritromicina, 16 (33%) amoxicilina-clavulanato, 9 (19%) cefuroxima]. Os grupos não apresentavam diferenças entre características de base.

Durante o seguimento, 29 pacientes (31,2%) não apresentaram exacerbações, enquanto 45 (48,4%) apresentaram uma exacerbação, 13 (14%) duas, 3 (3,2%) três, 2 (2,2%) quatro e 1 (1,1%) cinco exacerbações. Dezenove pacientes (20,4%) evoluíram a óbito devido a exacerbações sendo 8 pacientes (18%) no grupo 1 e 11 (23%) no grupo 2 ($p=0.53$).

Não houve diferença entre os grupos na oximetria de pulso, função pulmonar, qualidade de vida, número de exacerbações ou tempo livre de infecção com 1 mês e 6 meses de seguimento. No entanto 12 de 33 pacientes (33,6%) tratados com levofloxacino necessitaram de internação nas exacerbações, em contraste a 27 de 41 (65,8%) no grupo 2.

Efeitos adversos graves que obrigaram a suspensão da medicação foram vistos em 3 de 50 pacientes (6%) e 4 de 52 (8%) nos grupos 1 e 2 respectivamente ($p=1.0$). Efeitos adversos no grupo levofloxacino foram vertigem (2 pacientes) e diarreia (1), e no grupo 2 foram diarreia (3) e urticária (1).

Tabela 1: Diferenças em parâmetros clínicos entre os grupos tratados com antibióticos ao final do estudo

	Levofloxacin arm (n = 45)	Antibiotic comparator arm (n = 48)	P-value
Number of exacerbations	33 (0.55, 0.63–1.23)	41 (1.10, 0.71–1.49)	0.40
Infection-free interval (days)	112 (90–135)	101 (80–123)	0.72
Number of hospitalizations	12 (0.32, 0.14–0.50)	27 (0.72, 0.41–1.04)	0.02

DISCUSSÃO

Este estudo sugere que o tratamento de 10 dias com levofloxacino foi associado com a redução na taxa de hospitalização comparado ao grupo controle, apesar da ausência de benefícios significativos em outras variáveis.

Estudos anteriores têm demonstrado a eficácia da antibioticoterapia nas EA-DPOC, especialmente nos casos de exacerbações tipo 1 de Anthonisen. Além disso, antibióticos estão associados com

menores taxas de recaídas em relação a grupos sem antibiótico. Contudo o benefício a longo prazo raramente é estudado.

No presente estudo, pacientes tratados com levofloxacino apresentaram tendência a melhores resultados em relação à função pulmonar, número de exacerbações, tempo livre de infecção e mortalidade, e essa diferença alcança significância estatística em termos de hospitalizações. Uma das potenciais razões para estes resultados é a farmacocinética do levofloxacino que alcança altas concentrações logo após a administração e se mantém em níveis acima da concentração inibitória mínima (MIC), alcançando 90% de inibição para a maioria dos patógenos no plasma e em tecidos pulmonares. Em um estudo recente de pacientes com EA-DPOC, após um ano de seguimento, o levofloxacino mostrou alta taxa de erradicação bacteriológica comparada à claritromicina. O espectro de ação do levofloxacino é ainda maior, incluindo ambos os microorganismos típicos e atípicos. Finalmente as quinolonas podem apresentar propriedades antiinflamatórias e por isso prover melhores resultados.

Todos os pacientes receberam corticosteróides sistêmicos independente do grupo ao qual pertenciam. Estudos anteriores demonstram que corticosteróides sistêmicos encurtam o período de recuperação e ajudam a restaurar a função pulmonar mais rapidamente em pacientes com VEF1 < 50% do previsto.

A taxa de mortalidade observada neste estudo não difere da literatura onde é de 40% no primeiro ano.

Este estudo apresenta algumas limitações. O desenho do estudo impedia estabelecer se havia relação entre resultados e erradicação bacteriológica, e o estudo microbiológico não foi realizado. Além disso, o grupo controle não recebia terapias iguais tornando difíceis as comparações. Entretanto a comparação entre estes antibióticos já havia sido feita em estudos anteriores. A seleção dos antibióticos do grupo 2 foi baseada em guidelines e refletiu a prática médica do serviço dos autores.

CONCLUSÃO

Embora o levofloxacino não demonstre significativo benefício nos resultados em comparação a antibióticos-padrão, a redução na taxa de hospitalização observada no grupo 1 sugere a necessidade de estudos maiores para confirmar se estes dados preliminares são corretos.

EXEMPLIFICAÇÃO DE FÓRMULA

Levofloxacino - cápsula

Levofloxacino500 mg
Excipiente qsp.....1 cápsula

Mande.....cápsulas.

Posologia: 1 cápsula ao dia por 10 dias ou a critério médico.

A formulação contida neste artigo é apresentada como exemplificação, podendo ser modificada a critério médico.

FARMACOLOGIA RESUMIDA: LEVOFLOXACINO

Fármaco	Levofloxacino
Classe Terapêutica	Antimicrobiano de amplo espectro.
Indicações Principais	Infecções do trato respiratório superior e inferior, incluindo sinusite, exacerbações agudas de bronquite crônica e pneumonia; Infecções da pele e tecido subcutâneo, tais como impetigo, abscessos, furúnculos, celulite e erisipela; Infecções do trato urinário, incluindo pielonefrite; Osteomielite; Artrite séptica.
Interações Medicamentosas Principais	Antiácidos (contendo alumínio, cálcio ou magnésio), sulfato ferroso, laxativos (contendo magnésio), sucralfato e zinco: Diminuição da absorção da levofloxacino por quelação resultando em uma menor concentração no soro e na urina. O uso concomitante destes fármacos não é recomendado; se necessário, administrar em períodos diferentes, com intervalos de 2 horas entre ambas. Sulfonilurêias (especialmente gliburida) e insulina: a associação destes fármacos pode resultar em hipoglicemia grave. Didanosina: Redução da absorção de levofloxacino por sua quelação com alumínio/magnésio. Varfarina: aumento dos efeitos anticoagulantes da varfarina, aumentando o risco de hemorragias com esta associação (raro). É necessário monitoramento contínuo destes pacientes.
Reações Adversas Principais	Náuseas, cefaléia, tontura; Dor abdominal, dispepsia, flatulência, anorexia, vômito, diarreia, estomatite; Colite pseudomembranosa; Mal-estar, sonolência, fraqueza, insônia, inquietação, agitação; Depressão, alucinações, distúrbios visuais, distúrbios psicológicos, crises convulsivas; Erupção cutânea, prurido, rubor, edema facial, fotossensibilização; Eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, aumento das transaminases séricas; Aumento da uréia, bilirrubina e creatinina séricas; Hipotensão, taquicardia; Hiperglicemia, cristalúria e hematúria
Precauções de Uso	Como todas as quinolonas, o levofloxacino deve ser usado com cautela em pacientes com distúrbios do SNC suspeitos ou confirmados, os quais possam predispor a convulsões ou diminuir o limiar de convulsão. Em pacientes com insuficiência renal é necessário o ajuste das doses. Se ocorrer fototoxicidade, o tratamento deve ser interrompido. Levofloxacino pode provocar efeitos neurológicos adversos como vertigem, tontura e distúrbios visuais. Portanto, o paciente deve ser aconselhado a não dirigir automóvel, operar máquinas ou dedicar-se a outras atividades que exijam coordenação e alerta mental, até que se saiba qual a reação individual do paciente frente ao fármaco. Em casos de infecções nosocomiais causadas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , pode ser necessária a terapia combinada. Nos casos extremamente graves de pneumonia pneumocócica, o uso de levofloxacino pode não ser a terapia de primeira escolha. Na suspeita de colite pseudomembranosa, a administração de levofloxacino deve ser interrompida imediatamente e medidas específicas e de suporte devem ser adotadas sem demora.

REFERÊNCIAS:

- Martindale; The Complete Drug Reference; 33a edição; Pharmaceutical; Massachusetts, 2002.
 Mosby's. Drug Consult™. An Imprint of Elsevier Science. St. Louis, EUA; 2002.
 United States Pharmacopeial Convention; Drug Information for the Health Care Professional (USP DI); 20a edição.
 Korolkovas, A. e França, F.F.C.A. Dicionário Terapêutico Guanabara. Edição 2001/2002. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro-RJ.
 P.R. Vade Mécum; Brasil, 10a edição; Câmara Brasileira do Livro. São Paulo-SP, 2005.
 Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; Farmacologia; 5a edição (3ª revisão); Editora Guanabara Koogan; Rio de Janeiro, 2005.
 Goodman & Gilman. The pharmacological basis of therapeutics, 11th ed. Bruton, Lazo and Parker editors; Mc Graw Hill Ed. USA, 2006.

Artigo Técnico Pneumologia é parte integrante do SAP®, produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.