

Dose única de azitromicina versus eritromicina ou amoxicilina para infecção por *Chlamydia trachomatis* na gestação: uma meta-análise de estudos randomizados

Os autores do artigo investigaram a eficácia e a segurança da azitromicina em comparação com a eritromicina ou amoxicilina para o tratamento da infecção de *C. trachomatis* em mulheres grávidas.

Fármaco em estudo: azitromicina

Autoria: PITSOUNI, E., IVAZZO, C., ATHANASIOU, S. et al. Single-dose azithromycin versus erythromycin or amoxicillin for Chlamydia trachomatis infection during pregnancy: a meta-analysis of randomised controlled trials. International Journal of Antimicrobial Agents. 2007. In press (ANTAGE-2431).

Resumo

Introdução

Chlamydia trachomatis é uma de quatro espécies no gênero *Chlamydia* (*Chlamydia puerorum*, *Chlamydia psittaci* e *Chlamydia pneumoniae*). Embora a presença urogenital de clamídia seja freqüentemente assintomática, a manifestação mais comum da doença é a inflamação da mucosa local associada com uma uretrite no homem e uretrite / vaginite / cervicite na mulher.

Como a própria doença, os danos que as clamídias causam são freqüentemente silenciosos. É uma das causas que levam à doença inflamatória pélvica (PID), infertilidade ou parto pré-termo nas mulheres. Além disso, o risco de gravidez ectópica nas mulheres que tiveram PID é sete a dez vezes maiores do que nas mulheres sem história de PID.

Em 15% das mulheres que têm PID adquirida, a dor abdominal crônica é uma das manifestações a longo prazo, relacionadas muito provavelmente às aderências pélvicas ovarianas e nos Tubos Fallopianos. A prevalência de infecção por *Chlamydia spp.* durante a gravidez é relatada como sendo maior que 50%, mas o valor varia dentro de cada população.

Assim sendo, os autores investigaram a eficácia e a segurança da azitromicina em comparação com a eritromicina ou amoxicilina para o tratamento da infecção de mulheres grávidas por *C. trachomatis*.

Métodos

Usando as bases de dados PubMed e Scopus, os autores procuraram por publicações da língua inglesa (1991-2006) de experimentações controladas e randomizadas (RCTs) que comparam a eficácia e a segurança da azitromicina com a eritromicina (ou a amoxicilina) para o tratamento da infecção por *C. trachomatis* durante a gravidez. As palavras-chave usadas foram "azitromicina", "gravidez" e "Chlamydia". Dois revisores avaliaram independentemente os artigos relevantes inicialmente identificados.

O diagnóstico da infecção foi baseado nas culturas positivas para *C. trachomatis* obtidas de mulheres grávidas, na primeira visita pré-natal e no terceiro trimestre, de uma forma rotineiramente selecionada. Todas as mulheres grávidas estavam livres dos sintomas.

O sucesso do tratamento foi definido como culturas negativas para *C. trachomatis*, obtidas de 2 a 6 semanas após a conclusão da terapia.

Resultados

Noventa e cinco artigos foram avaliados, mas somente 9 foram utilizados nesta meta-análise. As características gerais dos estudos selecionados estão apresentadas na tabela 1.

O sucesso do tratamento com azitromicina comparada com o sucesso do tratamento com eritromicina ou amoxicilina não diferiu muito. Contudo, houve poucos efeitos adversos gastrointestinais nas pacientes tratadas com azitromicina, comparado com as pacientes tratadas com eritromicina. Com relação aos outros comparadores, estes resultados foram semelhantes.

Não houve diferença a respeito de outros efeitos adversos nas pacientes tratadas com azitromicina, comparado às pacientes tratadas com eritromicina ou amoxicilina.

Conclusões

Comparada com a eritromicina, a azitromicina mostrou-se mais eficaz e segura para o tratamento da infecção por *C. trachomatis* em mulheres grávidas. Dado o custo mais elevado da azitromicina, a análise formal do custo-benefício deve ser focada também.

Tabela 1. Características dos estudos randomizados controlados incluídos nesta meta-análise (dados originais)

Reference	Year of publication	Study design	Gestational age of women with <i>Chlamydia trachomatis</i> infection (weeks) (regimen 1 vs. 2)	Regimen 1	Regimen 2	No. of enrolled patients	No. of intention-to-treat patients (regimen 1 vs. 2)	No. of clinically evaluated patients (regimen 1 vs. 2)	Study quality score ^a
Kacmar et al. [22]	2001	SB RCT	Mean 14.8 ± 7 vs. 13.6 ± 8	Azithromycin 1 g p.o. once	Amoxicillin 500 mg p.o. tid for 7 days	39	20 vs. 19	19 vs. 15	4
Jacobson et al. [23]	2001	MC RCT	Mean 20.6 ± 8.8 vs. 21.3 ± 9.2	Azithromycin 1 g p.o. once	Amoxicillin 500 mg p.o. tid for 7 days	129	63 vs. 66	55 vs. 55	4
Wehbeh et al. [24]	1998	SB RCT	Mean 23.82 ± 8.54 and 21.80 ± 10.48 vs. 22.48 ± 8.78	Azithromycin 1 g p.o. once ^b	Erythromycin 500 mg p.o. tid for 7 days ^c	48	27 ^d vs. 21	N/A	2
Adair et al. [25]	1998	RCT	Mean 21.6 ± 9.5 vs. 20.8 ± 9.3	Azithromycin 1 g p.o. once	Erythromycin 500 mg p.o. qid for 7 days	106	42 vs. 43	42 vs. 43	4
Edwards et al. [26]	1997	RCT	Median 20.4 vs. 28.6	Azithromycin 1 g p.o. once	Erythromycin 500 mg p.o. qid for 7 days	140	65 vs. 65	62 vs. 64	2
Rosenn et al. [27]	1996	RCT	Mean 19.3 ± 3.5 vs. 19.5 ± 4.5	Azithromycin 1 g p.o. once	Erythromycin 500 mg p.o. qid for 7 days	48	24 vs. 24	23 vs. 22	4
Gunter et al. [28]	1996	RCT	N/A	Azithromycin 1 g p.o. once	Erythromycin 500 mg p.o. qid for 7 days	47	N/A	22 vs. 18	2
Bush and Rosa [29]	1994	RCT	N/A	Azithromycin 1 g p.o. once	Erythromycin 500 mg p.o. qid for 7 days	30	15 vs. 15	15 vs. 15	4

SB, single-blind; MC, multicentre; p.o., orally; tid, three times a day; qid, four times a day; N/A, not available.

^a According to Jadad score plus existence or not of allocation concealment.

^b Two groups received azithromycin 1 g p.o. once: in the first group partners did not receive any therapy and in the second group partners received tetracycline 500 mg p.o. qid for 7 days.

^c All partners received tetracycline 500 mg p.o. qid for 7 days.

^d Seventeen partners did not receive therapy whilst 10 partners received therapy.

Leitura Sugerida

1. Advanced Fertility Center of Chicago. <http://www.advancedfertility.com/ectopic.htm> [accessed 9 May 2007].
2. Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually transmitted disease surveillance 2003 supplement*. Atlanta, GA: CDC; 2004
3. Hueston WJ, Lenhart JG. A decision analysis to guide antibiotic selection for Chlamydia infection during pregnancy. *Arch Fam Med* 1997; 6: 551–5.
4. Martin DH, Koutsky L, Eschenbach DA, et al. Prematurity and perinatal mortality in pregnancies complicated by maternal Chlamydia trachomatis infections. *JAMA* 1982; 247: 1585–8.
5. The YoungWoman at the Rise of the 21st Century: Gynecological and Reproductive Issues In Health and Disease. Conference proceedings. Athens, Greece, November 18–21, 1998. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900: 1–446.
6. Wood PL, Hobson D, Rees E. Genital infections with Chlamydia trachomatis in women attending an antenatal clinic. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 1171–6.

Exemplificação de fórmula

1.

Azitromicina – cápsula	
Azitromicina.....	500 mg
Excipiente qsp.....	1 cápsula
Mande.....cápsulas.	
Posologia: Uso a critério médico.	

As exemplificações de formulações contidas neste artigo são apresentadas como sugestão, podendo ser modificadas a critério médico.

Farmacologia resumida: Azitromicina

Fármaco	Azitromicina
Classe Terapêutica	Antibiótico macrolídeo. Antibacteriano.
Indicações Principais	<ul style="list-style-type: none"> • Bronquite bacteriana e otite média aguda • Cervicite gonocócica; cervicite não gonocócica; uretrite gonocócica e uretrite não gonocócica • Cancróide • Doença de <i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC) disseminada • Doença pélvica inflamatória • Faringite ou tonsilite • Pneumonia • Infecções da pele e tecidos moles (tratamento)
Interações Medicamentosas Principais	<ul style="list-style-type: none"> • Antiácidos contendo alumínio e/ou magnésio: O uso concomitante com antiácidos reduz o pico de concentração sérica da azitromicina em aproximadamente 24%; se houver necessidade deve-se administrá-la 1 hora antes ou 2 horas após a administração do antiácido. • Carbamazepina, ciclosporinas, digoxina, hexobarbital, fenitoína e terfenadina: O uso de azitromicina em concomitância com estes agentes pode resultar em aumento das concentrações séricas destes medicamentos. • Ergotamina e diidroergotamina: O uso destes medicamentos com a azitromicina pode aumentar o risco de toxicidade aguda por ergotamina caracterizada por severo vasoespasmó e disestesia. • Teofilina: Aumento das concentrações séricas de teofilina; deve ser monitorada sua concentração plasmática em pacientes que fazem esta associação. • Varfarina: Aumento dos efeitos anticoagulantes da varfarina; deve-se monitorar o tempo de protrombina (TP) em pacientes que fazem uso desta associação.
Reações Adversas Principais	<p>Os efeitos colaterais mais comuns com o uso da azitromicina ocorrem no trato gastrointestinal e incluem principalmente diarreia (3,6%), náuseas (2,6%), vômitos (1%), dor e desconforto abdominal (2,5%).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cerca de 1,3% dos pacientes referem cefaléia branda e tontura. • As reações alérgicas são pouco frequentes e consistem em erupções cutâneas tipo exantema. • Os testes de função hepática ocasionalmente podem apresentar discretas elevações. • Perda auditiva reversível, dose-relacionada, foi observada com o uso de elevadas doses de azitromicina no tratamento de infecções causadas por <i>M. avium</i>.

<p>Precauções de Uso</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Não é requerido o ajuste da dose de azitromicina em pacientes com insuficiência renal moderada (liberação de creatinina 40mL/minuto). • Não existem dados referentes ao uso de azitromicina em pacientes com hepatopatia significativa. • A segurança para o uso durante a gravidez em seres humanos e no período de lactação não foi totalmente estabelecida. • A azitromicina somente deverá ser utilizada na gravidez ou em mulheres no período de lactação quando não estiverem disponíveis alternativas adequadas. • Administrar 1 hora antes ou 2 horas após as refeições e não administrar com antiácidos. • Orientar o paciente para ingerir o fármaco com o estômago vazio. • A descontinuação do tratamento não deve acontecer, mesmo com a melhora imediata do quadro clínico. • Exposição à luz solar: evitar a exposição prolongada à luz solar. A azitromicina pode aumentar a sensibilidade da pele ao sol. Utilizar bloqueadores ou roupas protetoras quando a exposição ao sol não puder ser evitada.
--------------------------	---

Referências

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

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