

Artigo Original

Comparação entre a azitromicina e a amoxicilina no tratamento da exacerbação infecciosa da doença pulmonar obstrutiva crônica*

Comparison between azithromycin and amoxicillin in the treatment of infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Mara Rúbia Andre-Alves¹, José Roberto Jardim², Rodney Frare e Silva³, Elie Fiss⁴, Denison Noronha Freire⁵, Paulo José Zimmermann Teixeira⁶

Resumo

Objetivo: Comparar a eficácia, segurança e tolerabilidade da azitromicina e da amoxicilina no tratamento de pacientes com quadro clínico de exacerbação infecciosa da doença pulmonar obstrutiva crônica. **Métodos:** Seis centros brasileiros incluíram 109 pacientes com idades entre 33 e 82 anos. Desses pacientes, 102 foram randomizados para receber azitromicina (500 mg por dia por três dias, n = 49) ou amoxicilina (500 mg a cada oito horas por dez dias, n = 53). Os pacientes foram avaliados no início do estudo, após dez dias e depois de um mês. A avaliação clínica, de acordo com os sinais e sintomas presentes após dez dias e após um mês, consistiu na classificação dos casos nas categorias cura, melhora ou falha terapêutica. A avaliação microbiológica foi feita pela cultura de amostras de escarro consideradas adequadas após contagem de leucócitos e coloração de Gram. Avaliações secundárias de eficácia foram feitas com relação aos sintomas (tosse, dispnéia e expectoração) e à função pulmonar. **Resultados:** Não houve diferenças entre as proporções de casos classificados como cura ou melhora entre os grupos tratados com a azitromicina ou a amoxicilina. Essas proporções foram, respectivamente, de 85% vs. 78% (p = 0,368) após dez dias, e de 83% vs. 78% (p = 0,571) após um mês. Também não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos quando comparadas as variáveis secundárias de eficácia e a incidência de eventos adversos. **Conclusão:** A azitromicina tem eficácia e tolerabilidade semelhantes às da amoxicilina para o tratamento da exacerbação aguda da Doença pulmonar obstrutiva crônica.

Descritores: Amoxicilina/uso terapêutico; Azitromicina/uso terapêutico; Bronquite crônica/quimioterapia; Doença pulmonar obstrutiva crônica/quimioterapia; Estudo comparativo.

Abstract

Objective: To compare the efficacy, safety, and tolerability of azithromycin and amoxicillin in the treatment of patients with infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. **Methods:** This study was conducted at six medical centers across Brazil and included 109 patients from 33 to 82 years of age. Of those, 102 were randomized to receive either azithromycin (500 mg/day for three days, n = 49) or amoxicillin (500 mg every eight hours for ten days, n = 53). The patients were evaluated at the study outset, on day ten, and at one month. Based on the clinical evaluation of the signs and symptoms present on day ten and at one month, the outcomes were classified as cure, improvement, or treatment failure. The microbiological evaluation was made through the culture of sputum samples that were considered appropriate samples only after leukocyte counts and Gram staining. Secondary efficacy evaluations were made in order to analyze symptoms (cough, dyspnea, and expectoration) and pulmonary function. **Results:** There were no differences between the groups treated with azithromycin or amoxicillin in terms of the percentages of cases in which the outcomes were classified as cure or improvement: 85% vs. 78% (p = 0.368) on day ten; and 83% vs. 78% (p = 0.571) at one month. Similarly, there were no significant differences between the two groups in the secondary efficacy variables or the incidence of adverse effects. **Conclusion:** Azithromycin and amoxicillin present similar efficacy and tolerability in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords: Amoxicillin/therapeutic use; Azithromycin/therapeutic use; Bronchitis, chronic/drug therapy; Pulmonary disease, chronic obstructive/drug therapy; Comparative study.

* Estudo multicêntrico

1. Professora Adjunta da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Professor Associado de Pneumologia da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP) Brasil.

3. Professor Adjunto de Pneumologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná - UFPR - Curitiba (PR) Brasil.

4. Professor Titular de Pneumologia da Faculdade de Medicina do ABC - FMABC - Santo André (SP) Brasil.

5. Professor Adjunto de Pneumologia do Departamento de Clínica Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina - UEL - Londrina (PR) Brasil.

6. Pneumologista do Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Porto Alegre - Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Dra. Mara Rúbia André-Alves. Rua Ramiro Barcelos, 1.056, Conj. 704, CEP 90035-002, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel 55 51 3222-8088. E-mail: mara@orion.ufrs.br

Recebido para publicação em: 28/6/2005. Aprovado, após revisão, em 12/4/2006.

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma condição causada por limitação progressiva ao fluxo aéreo que não é totalmente reversível.⁽¹⁾ A grande maioria dos casos ocorre em pacientes que foram ou são fumantes, sendo a DPOC caracterizada por um declínio acelerado do volume expiratório forçado no primeiro segundo.⁽²⁾ A DPOC apresenta um espectro de alterações patológicas e manifestações clínicas. Dentro desse espectro, define-se a bronquite crônica como a presença de tosse produtiva por pelo menos três meses, em dois anos consecutivos.⁽³⁾ A bronquite crônica caracteriza-se por obstrução de vias aéreas de pequeno calibre e produção aumentada de muco. Muitos pacientes com bronquite crônica também apresentam graus variados de enfisema, caracterizado pela destruição de espaços aéreos e perda da elasticidade pulmonar.⁽³⁾ Assim, é por vezes difícil discernir a contribuição desses dois processos patológicos, bronquite crônica e enfisema, para as manifestações clínicas num paciente individualmente. Embora ainda não seja bem conhecida a epidemiologia da DPOC no Brasil, um estudo de base populacional conduzido na área metropolitana da Cidade de São Paulo demonstrou que cerca de 15,8% dos indivíduos com mais de 40 anos de idade preenchem critérios para DPOC.⁽⁵⁾ Além disso, a DPOC foi a quarta maior causa de internação hospitalar no Brasil em 2002.⁽⁶⁾

Pacientes com DPOC apresentam episódios freqüentes de exacerbação infecciosa. Durante esses episódios, ocorre piora rápida da função pulmonar, piora da obstrução das vias aéreas e produção ainda maior de muco. Estima-se que os pacientes com DPOC tenham, em média, até três episódios anuais de exacerbação infecciosa.⁽⁴⁾ Embora a exacerbação tenha causa multifatorial a infecção é a principal, sendo responsável por 50 a 80% dos casos.^(4,6,7) Entre essas infecções, as mais freqüentes são as bacterianas, sendo os patógenos mais comumente encontrados *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Streptococcus pneumoniae*.⁽⁶⁾ Em comparação com placebo, o tratamento com antibióticos é considerado eficaz, encurtando o período de duração da exacerbação infecciosa.^(8,9) Assim, pacientes com exacerbação infecciosa da DPOC freqüentemente necessitam de tratamento com antibióticos de amplo espectro, que sejam ativos por via oral e que possam ser administrados de

forma racional com segurança e expectativa de eficácia na maior parte dos casos. Diversas classes de antibióticos atualmente disponíveis se prestam a essa finalidade. O presente estudo teve por objetivo comparar a eficácia, segurança e tolerabilidade de dois antibióticos orais, a azitromicina e a amoxicilina, no tratamento ambulatorial de pacientes com exacerbação infecciosa da DPOC.

Métodos

Os pacientes candidatos ao estudo tinham idade entre 30 e 70 anos e diagnóstico clínico de exacerbação infecciosa da DPOC. O diagnóstico foi feito diante da presença de dois dos seguintes critérios: tosse aumentada, expectoração aumentada ou piora da dispnéia. Os pacientes deveriam estar em tratamento ambulatorial e apresentar radiografia simples de tórax, realizada nas 48 h precedentes à inclusão no estudo, que excluísse a presença de pneumonia. Pacientes do sexo feminino não poderiam estar amamentando, grávidas ou planejando engravidar durante o estudo ou até um mês após seu término. Além disso, mulheres em idade fértil deveriam praticar método contraceptivo eficaz. Foram definidos como critérios de exclusão: a hipersensibilidade conhecida à azitromicina ou à amoxicilina; o tratamento com antibióticos sistêmicos num período de catorze dias antes da inclusão no estudo; a previsão de uso de antibiótico para outra condição clínica ou de uso de alopurinol, probenecida, digoxina, varfarina ou ergotamina durante o estudo; história conhecida de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, bronquite aguda ou bronquiectasia, suspeita de abscesso pulmonar ou empiema, ou a história ou suspeita de tuberculose ativa, fibrose cística ou câncer primário ou metastático para o pulmão; a presença de qualquer condição clínica ou psicológica que, a critério do investigador, devesse impedir o paciente de participar do estudo; o histórico de abuso de álcool ou drogas; o tratamento com medicamentos imunossuppressores, incluindo doses de corticosteróides superiores ao equivalente a 10 mg/dia de prednisona; a presença de qualquer uma das alterações laboratoriais contagem de leucócitos inferior a 2.500/mm³, contagem de neutrófilos inferior a 1.000/mm³ ou elevação de transaminases acima de duas vezes o limite superior do normal, ou de fosfatase alcalina ou bilirrubinas acima de 1,5 vezes

o limite superior do normal; a doação de sangue durante ou por até um mês após a conclusão do estudo; e a participação em estudos clínicos, inclusive neste, no período de um mês antes da inclusão no presente estudo.

Todos os pacientes incluídos no estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O protocolo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa de cada um dos seis centros participantes do estudo, que foi conduzido segundo os princípios éticos da Declaração de Helsinque, as normas de Boas Práticas de Pesquisa Clínica e as resoluções federais referentes à pesquisa clínica no Brasil.

Os pacientes candidatos ao estudo foram avaliados numa consulta inicial, durante a qual foram interrogados a cerca da história clínica e submetidos ao exame físico completos, e na qual foram solicitados exames laboratoriais, radiografia simples de tórax, espirometria e exame microbiológico de escarro purulento expectorado recentemente. A avaliação do escarro foi feita por coloração de Gram e cultura de amostras consideradas adequadas, definidas como aquelas em que havia mais que 25 leucócitos e menos de dez células epiteliais escamosas por campo observado através de lente ótica de pequeno aumento (100 x).⁽¹⁰⁾ Os pacientes foram então aleatoriamente designados para tratamento com azitromicina, 500 mg por via oral por dia, por três dias consecutivos, ou amoxicilina, 500 mg por via oral a cada oito horas, por dez dias consecutivos. Depois de dez dias, os pacientes compareceram à segunda consulta e foram reavaliados por meio de história, exame de sinais vitais, espirometria e exame microbiológico de escarro. A terceira e última consulta foi realizada cerca de um mês após o início do tratamento e incluiu os mesmos procedimentos da segunda consulta. Todo medicamento usado durante o estudo deveria ser informado pelos pacientes, e as quantidades de azitromicina e amoxicilina utilizadas pelos pacientes foram contabilizadas para avaliar a adesão ao tratamento.

Para efeito das avaliações de eficácia e segurança, foram consideradas duas amostras de pacientes. A avaliação de segurança foi feita na amostra de pacientes com intenção de tratamento (ITT, do inglês *intention to treat*), formada por todos os pacientes que tomaram pelo menos uma dose de um dos medicamentos do estudo. A amostra de pacientes avaliáveis por protocolo (amostra PP) foi constituída pelos pacientes que tomaram quanti-

dade adequada dos medicamentos, definida como entre 80 e 100% do total de comprimidos que haviam sido prescritos, e que não violaram o protocolo por quaisquer motivos.

A resposta clínica dos pacientes foi classificada, na segunda e na terceira consulta, como cura, melhora ou falha. A cura foi definida como a resolução dos sinais e sintomas de exacerbação aguda, com volta dos mesmos ao padrão habitual de cada paciente. A melhora foi definida pelo desaparecimento da febre, quando presente, e da resolução incompleta dos outros sinais ou sintomas, sem a necessidade adicional de outros antibióticos. A falha foi definida como a ausência de resolução dos sinais ou sintomas ou a necessidade de uso adicional de antibióticos. A avaliação primária da eficácia terapêutica foi dada pela proporção de pacientes que apresentou cura ou melhora. Os parâmetros secundários de eficácia foram as avaliações de sinais e sintomas e os resultados das análises microbiológicas.

Foram registrados todos os eventos adversos relatados pelos pacientes ou observados pelos investigadores ao longo do estudo. Também foi analisada a incidência de eventos adversos sérios, definidos como quaisquer ocorrências que resultassem em morte, hospitalização ou prolongamento de hospitalização, incapacidade persistente, ou significativa, ou eventos que colocassem a vida do paciente em risco. Foram avaliados os casos de interrupção do tratamento devida à sua ineficácia ou a eventos adversos a ele relacionados.

As variáveis demográficas e características basais dos pacientes foram comparadas por meio do cálculo de medidas descritivas e teste de análise de variância (ANOVA), no caso de variáveis quantitativas, e pelos testes do qui-quadrado ou exato de Fisher, conforme o caso, para as variáveis qualitativas. As diferenças entre as proporções de pacientes com cura ou melhora em cada grupo foram comparadas por testes de proporção e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Na avaliação microbiológica, foi aplicada a mesma técnica estatística. Os resultados dos testes de função pulmonar foram analisados pela técnica de ANOVA para medidas repetidas. As análises estatísticas foram feitas com auxílio do sistema SAS (*Statistical Analysis System*, Cary, North Carolina). Todos os testes de hipóteses foram bicaudais, e o nível de significância considerado foi de 5%.

Resultados

Dos 109 pacientes incluídos no estudo, 102 tomaram pelo menos uma dose de um dos antibióticos e constituíram a amostra com intenção de tratamento. Destes 102 pacientes, 19 tiveram seu tratamento interrompido pelos seguintes motivos: eventos adversos ($n = 11$), falta de eficácia terapêutica ($n = 4$), retirada de consentimento informado ($n = 2$), e violação de protocolo ($n = 2$). Assim, 83 pacientes completaram o estudo, tendo 41 deles sido tratados com azitromicina, e 42 com amoxicilina. A mediana da idade dos 102 participantes do estudo foi de 60 anos (intervalo de 33 a 82), e 59 pacientes eram do sexo masculino (58%). Estas e outras características demográficas e clínicas são mostradas na Tabela 1. Não houve diferenças significativas entre essas características, quando foram comparados os pacientes randomizados para os dois grupos.

Após dez dias de tratamento, 97 pacientes eram avaliáveis quanto à resposta clínica. Dos 5 pacientes na amostra com intenção de tratamento que não foram avaliáveis, 2 haviam sido tratados

com azitromicina, e 3 com amoxicilina. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos quando foram comparadas as proporções de pacientes com cura ou melhora. Conforme mostra a Tabela 2, essas proporções foram de 85% no grupo tratado com azitromicina, e de 78% no grupo tratado com amoxicilina ($p = 0,368$). Um mês após o término do tratamento, foi possível avaliar a resposta clínica em 96 casos. Dos 6 pacientes não avaliáveis, 3 haviam recebido azitromicina, e 3 haviam recebido amoxicilina. Mais uma vez, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos quando foram comparadas as proporções de pacientes com cura ou melhora. Estas proporções foram de 83% e 78% nos grupos tratados com azitromicina e amoxicilina, respectivamente ($p = 0,571$). Resultados semelhantes foram encontrados quando a análise de eficácia foi realizada na população de pacientes avaliáveis por protocolo (dados não mostrados).

A resposta microbiológica pôde ser avaliada após dez dias em 97 pacientes, e após um mês em 86 pacientes. Os patógenos mais frequente-

Tabela 1 – Características demográficas dos pacientes.

Variável	Azitromicina (n = 49)	Amoxilina (n = 53)	p
Idade, anos			
Intervalo	41 a 77	33 a 82	
Média	60,4	59,8	0,740
Sexo			
Masculino	32	27	0,142
Feminino	17	26	0,142
Tabagismo atual ou anterior	47	51	0,927
Sintomas e intensidade ao início do estudo			
Tosse			
Ausente	0	0	0,414
Leve	2	5	0,414
Moderada	33	37	0,414
Grave	14	11	0,414
Expectoração			
Ausente	0	0	0,326
Leve	4	9	0,326
Moderada	31	33	0,326
Grave	14	11	0,326
Dispneia			
Ausente	10	7	0,810
Leve	7	8	0,810
Moderada	28	33	0,810
Grave	4	5	0,810

Amostra com intenção de tratamento, $n = 102$.

Tabela 2 – Eficácia comparativa entre a azitromicina e a amoxicilina, 10 e 30 dias após o início do tratamento.

Resposta clínica	Após 10 dias		p
	Azitromicina (n = 47)	Amoxicilina (n = 50)	
Cura ou melhora	85%	78%	0,368
Falha	15%	22%	
Resposta clínica	Após 30 dias		p
	Azitromicina (n = 46)	Amoxicilina (n = 50)	
Cura ou melhora	83%	78%	0,571
Falha	17%	22%	

mente isolados em culturas, independentemente da fase do tratamento, foram bactérias dos gêneros *Moraxella catharralis*, *Streptococcus* alfa hemolítico, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* (Tabela 3). Não houve diferenças entre os dois grupos, quando foram comparadas as diversas categorias de respostas microbiológicas (dados não mostrados). Da mesma forma, também não houve diferenças quando foram avaliados os sintomas tosse, expectoração e dispnéia (Tabela 4) ou a função pulmonar dos pacientes nos dois grupos depois de dez dias ou depois de um mês após o início do tratamento (Tabela 5).

No grupo tratado com azitromicina, 96% dos pacientes tomaram as três doses do medicamento prescrito. No grupo tratado com amoxicilina, 92% dos pacientes tomaram pelo menos 90% dos comprimidos prescritos. Trinta e três pacientes tratados com azitromicina tiveram pelo menos um evento adverso,

e 27 pacientes tratados com amoxicilina tiveram pelo menos um evento adverso. Os principais eventos adversos atribuídos ao tratamento foram de natureza gastrointestinal (náusea, dor epigástrica e diarreia). Esses eventos ocorreram em 5 pacientes tratados com azitromicina e em 9 tratados com amoxicilina. Cinco pacientes tratados com azitromicina e 2 tratados com amoxicilina apresentaram eventos adversos considerados sérios segundo o protocolo. Esses eventos foram piora do quadro respiratório e do broncoespasmo em 4 pacientes, 1 caso de crise convulsiva e 1 de fratura vertebral. Nenhum desses eventos foi considerado como secundário ao uso dos antibióticos do estudo.

Discussão

O presente estudo demonstrou que a azitromicina e a amoxicilina produzem resultados comparáveis, em termos de eficácia e tolerabilidade, em pacientes

Tabela 3 – Evolução clínica dos pacientes e bactérias isoladas por visita de evolução.

Patógeno	n de pacientes com a bactéria isolada (classificação clínica da evolução)		
	1 Inclusão	2 10 dias	3 30 dias
<i>Haemophylus influence</i>	3	1 (falha)	1 (falha)
<i>Haemophylus parainfluence</i>			1 (cura)
<i>Klebsiela pneumoniae</i>	1	2 (cura)	7
<i>Moraxela catharrallis</i>	10	(1 cura) (2 falhas) (4 melhoras)	3 (3 curas)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	3 (2 curas) (1 melhora)	1 (cura)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	2 (1 falha) (1 melhora)	3 (2 curas) (1 falha)

Tabela 4 - Comparação entre os sintomas nos dois grupos, 10 e 30 dias após o início do tratamento.

		Após 10 dias				Após 30 dias			
		Azitromicina		Amoxicilina		Azitromicina		Amoxicilina	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Tosse	Grave	3	6,4	2	4	0	0,0	2	4,4
	Moderada	14	29,8	14	28	10	24,4	8	17,8
	Leve	25	53,2	32	64	25	61,0	27	60,0
	Ausente	5	10,6	2	4	6	14,6	8	17,8
	Total	47	100,0	50	100	41	100,0	45	100,0
Expectoração	Grave	1	2,1	1	2	1	2,4	0	0,0
	Moderada	13	27,7	20	40	5	12,2	4	8,9
	Leve	27	57,5	22	44	24	58,5	30	66,7
	Ausente	6	12,8	7	14	11	26,8	11	24,4
	Total	47	100,0	50	100	41	100,0	45	100,0
Dispneia	Grave	4	8,5	2	4	0	0,0	2	4,4
	Moderada	14	29,8	15	30	6	14,6	5	11,1
	Leve	15	31,9	19	38	20	48,8	23	51,1
	Ausente	14	29,8	14	28	15	36,6	15	33,3
	Total	47	100,0	50	100	41	100,0	45	100,0

p > 0,05 para as comparações entre os grupos.

com exacerbação infecciosa da DPOC. A taxa de resposta clínica, definida como a proporção de pacientes que atingiu cura ou melhora dos sinais e sintomas do quadro de exacerbação infecciosa, foi semelhante nos dois grupos e comparável aos resultados obtidos em outros estudos com delineamento semelhante. Da mesma forma, não houve diferenças significativas em outros parâmetros de eficácia ou na toxicidade atribuída ao tratamento.

Diversos fatores devem ser considerados na escolha de um antibiótico para tratar pacientes com exacerbação infecciosa da DPOC.⁽¹¹⁾ Entre esses fatores, destacam-se o espectro de ação, a taxa esperada de resistência bacteriana, a conveniência posológica e a penetração adequada em secreções respiratórias. Diversos antibióticos usados no trata-

mento da exacerbação infecciosa da DPOC reúnem várias destas características. A azitromicina é um antibiótico macrolídeo com amplo espectro de ação, incluindo os patógenos mais comumente encontrados em infecções respiratórias comunitárias.⁽¹²⁾ Num estudo internacional, em que foram comparadas taxas de resistência *in vitro* de patógenos respiratórios a diversos antibióticos, os resultados de amostras oriundas do Brasil revelaram que *S. pneumoniae* e *H. influenzae* apresentam, respectivamente, 95% e 100% de sensibilidade à azitromicina.⁽¹³⁾ A administração da azitromicina por três dias garante níveis adequados do antibiótico por até dez dias. Esta propriedade farmacocinética torna a azitromicina um antibiótico com posologia bastante satisfatória.

Tabela 5 - Comparação entre a função pulmonar nos dois grupos, 10 e 30 dias após o início do tratamento.

	Azitromicina			Amoxicilina		
	Início do tratamento (n = 49)	Após 10 dias (n = 44)	Após 30 dias (n = 40)	Início do tratamento (n = 53)	Após 10 dias (n = 49)	Após 30 dias (n = 41)
VEF ₁ ** (L)	1,6 ± 0,8	1,7 ± 0,8	1,8 ± 0,8	1,6 ± 0,9	1,6 ± 0,8	1,9 ± 0,9
[% previsto]	66,1 ± 0,3	70,25 ± 0,3	74,4 ± 0,3	66,9 ± 0,4	66,9 ± 0,3	79,5 ± 0,4
CV* (L)	2,6 ± 0,9	2,7 ± 1,0	2,9 ± 0,9	2,7 ± 1,1	2,7 ± 1,0	2,9 ± 1,1
[% previsto]	84,7 ± 0,3	87,9 ± 0,33	94,4 ± 0,3	89,4 ± 0,36	89,4 ± 0,33	96,0 ± 0,36

Média (± desvio padrão).

*Capacidade vital; **volume expiratório forçado no primeiro segundo.

p > 0,05 para as comparações entre os grupos.

Além disso, a azitromicina apresenta excelente penetração em secreções respiratórias.⁽¹⁴⁾

Outros estudos randomizados compararam a azitromicina e a amoxicilina no tratamento de pacientes com exacerbação aguda de bronquite crônica. Em alguns estudos a amoxicilina foi administrada em associação com o ácido clavulânico, um inibidor de algumas das beta-lactamases produzidas por patógenos respiratórios. Uma metanálise de catorze estudos randomizados que compararam azitromicina e amoxicilina mostrou que a azitromicina apresenta eficácia comparável à da amoxicilina, esta última com ou sem o ácido clavulânico, mas com menor incidência de eventos adversos.⁽¹⁵⁾ Quando comparada a antibióticos de outras classes, a eficácia da azitromicina foi considerada equivalente à da moxifloxacina,⁽¹⁶⁾ da levofloxacina⁽¹⁷⁾ e da pivampicilina.⁽¹⁸⁾ Em comparação com outros macrolídeos, a azitromicina também foi considerada equivalente à roxitromicina,⁽¹⁹⁾ à claritromicina⁽²⁰⁾ e à diritromicina.^(21, 22)

Diante da eficácia comparável entre os diversos antibióticos empregados no tratamento da exacerbação aguda da bronquite crônica, é de interesse avaliar qual das drogas empregadas estaria associada a um perfil farmacoeconômico mais satisfatório. Num estudo latino-americano, estimou-se que os antibióticos respondem por apenas 19,7% do custo direto do tratamento da exacerbação infecciosa.⁽²³⁾ Apesar deste percentual relativamente baixo, em comparação com o custo global do tratamento, é possível que existam antibióticos com relações de custo-efetividade mais favoráveis. Em outras palavras, é possível que uma eventual diferença de custos entre diferentes antibióticos seja minimizada, ou mesmo invertida, quando são levados em conta outros custos associados ao tratamento, como sua eficácia e sua toxicidade. Nesse sentido, existem poucos estudos com resultados aplicáveis em grande escala.⁽²⁴⁾ Num estudo retrospectivo, o uso de antibióticos de terceira geração (azitromicina, ciprofloxacina e amoxicilina/ácido clavulânico) esteve associado a menores taxas de falha terapêutica e internação, maior intervalo entre episódios de exacerbação e tendência a menor custo global do tratamento, em comparação com drogas de primeira geração (amoxicilina, sulfametoxazol/trimetoprima, eritromicina e tetraciclina).⁽²⁵⁾

Os resultados do presente estudo confirmam a eficácia e a tolerabilidade da azitromicina para o tratamento ambulatorial de episódios de exacer-

bação infecciosa da DPOC. Nessa situação, pode-se esperar que o tratamento com azitromicina promova cura ou melhora clínica na grande maioria dos pacientes, com perfil de toxicidade e custo aceitáveis. Levando-se em conta tais características e a grande comodidade posológica oferecida pela azitromicina, esta droga pode ser considerada como uma das alternativas de escolha em pacientes com exacerbação infecciosa da DPOC.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Associação Médica Brasileira. Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, 30 de julho de 2001 [texto na Internet]. São Paulo. [citado 2005 Abr 6]. Disponível em: http://www.amb.org.br/projeto_diretrizes/100_diretrizes/Doencapu.pdf
2. Sutherland ER, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350(26):2689-97.
3. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000;343(4):269-80.
4. Brunton S, Carmichael BP, Colgan R, Feeney AS, Fendrick AM, Quintiliani R, et al. Acute exacerbation of chronic bronchitis: a primary care consensus guideline. *Am J Manag Care.* 2004;10(10):689-96.
5. Jardim J, Camelier AA, Rose FW, Perez-Padilla R, Hallal P, Victora C, et al. PLATINO: A population based study on the prevalence of COPD in São Paulo, Brazil. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(7):A222.
6. Update to the Latin American Thoracic Society (ALAT) Recommendations on Infectious Exacerbations of COPD. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:315-25.
7. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest.* 2000;117(5 Suppl 2):380S-5S.
8. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987;106(2):196-204
9. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA.* 1995;273(12):957-60.
10. Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc.* 1975;50(6):339-44.
11. Dever LL, Shashikumar K, Johanson WG Jr. Antibiotics in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002; 11(7):911-25.
12. Dunn CJ, Barradell LB. Azithromycin. A review of its pharmacological properties and use as 3-day therapy in respiratory tract infections. *Drugs.* 1996; 51(3):483-505.
13. Thornsberry C, Sahm DF. Resistance in respiratory tract pathogens: an international study 1997-1998. *J Chemothe.* 2000;12 (Suppl 4):16-20.
14. Baldwin DR, Wise R, Andrews JM, Ashby JP, Honeybourne D. Azithromycin concentrations at the sites of pulmonary infection. *Eur Respir J.* 1990; 3(8):886-90.

15. Panpanich R, Lerttrakarnnon P, Laopaiboon M. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD001954.
16. DeAbate CA, Mathew CP, Warner JH, Heyd A, Church D. The safety and efficacy of short course (5-day) moxifloxacin vs. azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir Med.* 2000;94(11):1029-37.
17. Amsden GW, Baird IM, Simon S, Treadway G. Efficacy and safety of azithromycin vs levofloxacin in the outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest.* 2003;123(3):772-7.
18. Schouenborg P, Gerdes N, Rasmussen H, Wickers-Nielsen N, Mathiassen E. Azithromycin versus pivampicillin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: a single-blind, double-dummy, multicentre study. *J Int Med Res.* 2000;28(3):101-10.
19. Morandini G, Perduca M, Zannini G, Foschino MP, Miragliotta G, Carnimeo NS. Clinical efficacy of azithromycin in lower respiratory tract infections. *J Chemother.* 1993;5(1):32-6.
20. Bradbury F. Comparison of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of patients with lower respiratory tract infection. *J Antimicrob Chemother.* 1993;31 Suppl E:153-62.
21. Cazzola M, Vinciguerra A, Di Perna F, Califano C, Calderaro F, Salzillo A, et al. Comparative study of dirithromycin and azithromycin in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J Chemother.* 1999;11(2):119-25.
22. Castaldo RS, Celli BR, Gomez F, LaVallee N, Souhrada J, Hanrahan JP. A comparison of 5-day courses of dirithromycin and azithromycin in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Ther.* 2003;25(2):542-57.
23. Miravittles M, Jardim JR, Zitto T, Rodrigues JE, Lopez H. [Pharmacoeconomic study of antibiotic therapy for exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease in Latin America] *Arch Bronconeumol.* 2003;39(12):549-53. Spanish.
24. Perfetto EM, Mullins CD, Subedi P, Li-McLeod J. Selection of clinical, patient-reported, and economic end points in acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin Ther.* 2001;23(10):1747-72.
25. Destache CJ, Dewan N, O'Donohue WJ, Campbell JC, Angelillo VA. Clinical and economic considerations in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43 Suppl A:107-13.