

## Azitromicina \* Versus Eritromicina no Tratamento das Infecções do Tracto Respiratório Baixo, em Crianças

NORBERTO TEIXEIRA SANTOS <sup>1a</sup>, LOURENÇO GOMES <sup>b</sup>, LUISA GUEDES VAZ <sup>a</sup>, ANA RAMOS <sup>b</sup>

### Resumo

A azitromicina é um novo antibiótico semi-sintético do grupo dos azalídeos. Foi comparada com a eritromicina num estudo aberto, randomizado, envolvendo 37 crianças dos 3 aos 12 anos, com o diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade. Foi utilizada uma posologia de 10 mg/kg/dia em toma única diária, durante 3 dias, no grupo de crianças medicadas com azitromicina e, 30 a 50 mg/kg/dia dividida em 3/4 tomas diárias durante 10 dias, no grupo da eritromicina. Ambos os fármacos revelaram uma boa eficácia. Registaram-se reacções adversas, do foro gastrointestinal, em 2 doentes do grupo da eritromicina e não ocorreram reacções secundárias nos doentes medicados com azitromicina. Concluiu-se que, nos dois grupos, a eficácia e tolerância foram semelhantes. É de assinalar a comodidade posológica da azitromicina, que assegura uma boa adesão à terapêutica.

**Palavras-Chave:** Azitromicina; Pneumonias; Crianças; Tratamento ambulatório.

### Summary

#### Azithromycin Versus Erythromycin in the Treatment of Low Respiratory Tract Infections in Children

Azithromycin is a new semi-synthetic antibiotic of the azalides group. It was compared with erythromycin in a randomised open study with 37 children aged 3 - 12 years, with the diagnosis of community acquired pneumonia. Patients from azithromycin's group received a single daily dose of 10 mg/kg/day, for 3 days, and the erythromycin group was treated with 30-50 mg/kg/day divided in a 3/4 daily doses, during 10 days. Both drugs showed good efficacy. Two patients of the erythromycin group had gastro-intestinal side effects. In the azithromycin group there were no side effects. We conclude that efficacy and tolerance were similar in both drug groups. In addition, it's important to mention the easier azithromycin dosage regimen, that enhances compliance.

**Key-Words:** Azithromycin; Pneumonia; Children; Out Patients.

### Introdução

As infecções do tracto respiratório inferior em crianças, nomeadamente as pneumonias da comunidade, contribuem, de forma importante para a morbilidade e mortalidade infantil, principalmente em países em vias de desenvolvimento. Uma percentagem considerável dessas infecções é de etiologia bacteriana, com grande variedade de microrganismos implicados, tais como o *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae*. Adicionalmente, ocorre o risco de pneumonias atípicas por *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*, particularmente a partir da idade pré-escolar <sup>(1)</sup>.

A azitromicina é um novo antibiótico, azalido, semi-sintético, derivado da eritromicina, e que apresenta uma maior biodisponibilidade do que esta, após administração oral, bem como uma boa e consistente actividade em relação ao *Haemophilus influenzae* <sup>(2, 3, 8)</sup>. Os estudos de farmacocinética indicam que a azitromicina atinge altas concentrações no tecido pulmonar, acima das concentrações inibitórias mínimas (MICs) <sup>(4)</sup> para os patógenos mais frequentemente responsáveis pelas infecções respiratórias <sup>(5)</sup>. Por ter uma semi-vida longa, permite a posologia de dose única diária e tratamentos de curta duração, minimizando o risco de falências terapêuticas que podem ocorrer por incumprimento de posologias menos simples <sup>(6, 7, 9)</sup>.

O presente estudo destinou-se a comparar, em crianças com pneumonia da comunidade <sup>(10)</sup>, a eficácia, tolerância e segurança da azitromicina *versus* eritromicina <sup>(11, 12)</sup>.

### Material e Métodos

**Objectivos** – Determinar a eficácia, tolerância e segurança da azitromicina, administrada em toma única diária, durante três dias, comparada com a eritromicina, administrada 3/4 vezes ao dia, durante 10 dias, em crianças, tratadas em regime ambulatório, com o diagnóstico de infecção respiratória baixa.

**Correspondência:** Luísa Guedes Vaz  
Departamento de Pediatria  
Hospital de São José

<sup>1</sup> Consultor para este estudo.

<sup>a</sup> Departamento de Pediatria do Hospital de S. João

<sup>b</sup> Serviço de Pediatria do Hospital de Crianças Maria Pia, Porto

\* Zithromax® - Lab. Pfizer

Aceite para publicação em 26/02/99.

Entregue para publicação em 26/02/99.

**Seleção de doentes** – Este estudo foi realizado nos Serviços de Pediatria dos Hospitais de S. João e Maria Pia, no Porto. O protocolo do ensaio teve a aprovação prévia das Comissões de Ética e das administrações dos respectivos Hospitais. Foi efectuado de acordo com a declaração de Helsínquia e obtido consentimento escrito dos pais ou representantes legais de todas as crianças incluídas.

O diagnóstico foi baseado na história clínica, exame objectivo e radiológico. Os critérios de inclusão foram: radiografia do tórax com infiltrado pulmonar ou reforço brônquico; diagnóstico clínico baseado em, pelo menos, duas das seguintes condições: temperatura  $\geq 38^\circ\text{C}$ ; tosse; taquipneia; leucocitose; palpação e/ou percussão e/ou auscultação com semilogia sugestiva de infecção aguda do tracto respiratório inferior (fervores, roncos, sinais de consolidação).

Os critérios de exclusão abrangiam, nomeadamente, pneumonia grave com envolvimento de mais do que um lobo pulmonar ou derrame pleural extenso; pneumonia nosocomial; suspeita de bacteriémia; doentes que necessitassem oxigenoterapia; conhecida hipersensibilidade aos macrólidos; doentes com necessidade de outra terapêutica antibiótica ou corticoterapia; fibrose quística; asplenia funcional ou imunocomprometidos.

**Processos e avaliações** – Os doentes eram avaliados antes do tratamento, 4 a 5 dias após início da terapêutica antibiótica e, numa última observação, 14 a 17 dias depois. Era efectuada uma radiografia do tórax e colheita de sangue e urina, (hemocultura e bioquímica), no início e fim do estudo. Em cada observação eram anotados os sinais e sintomas (febre, letargia, tosse, expectoração, mialgias, dor abdominal, dispneia, alterações da auscultação) e, registados conforme a seguinte escala: 0 - ausente; 1 - ligeiro; 2 - moderado; 3 - severo. Os eventuais efeitos adversos eram registados bem como a sua intensidade, duração e possível causalidade. Os doentes eram seleccionados para lhes ser administrado azitromicina ou eritromicina, segundo uma lista de randomização. A eficácia clínica foi avaliada utilizando-se o seguinte critério: curado - ausência de todos os sinais e sintomas iniciais; melhorado - melhoria significativa ou desaparecimento parcial dos sinais e sintomas; falência - ausência de melhoria dos sinais e sintomas; recaída - melhoria ou desaparecimento dos sinais e sintomas seguido do agravamento ou do seu reaparecimento. Foi feita a avaliação da evolução radiológica bem como registadas as possíveis alterações laboratoriais com significado clínico.

**Estatística** – Estudo feito com base nos princípios e técnicas da estatística descritiva, recorrendo a métodos como o teste de hipóteses para a diferença de médias em amostras independentes e para a média da diferença de resultados em amostras emparelhadas e ainda testes não

paramétricos para a independência entre dois atributos: os fármacos e a sua eficácia. A execução destes testes não paramétricos seria objectivamente beneficiada por uma amostra de dimensão superior.

## Resultados

Foram incluídos 37 doentes, 21 medicados com azitromicina e 16 com eritromicina. Os grupos tinham composição semelhante quanto aos factores: sexo, idade, altura, peso e diagnóstico (Fig. 1). A posologia utilizada foi de 10 mg/kg/dia, em toma única diária, durante 3 dias, no grupo da azitromicina e 30 a 50 mg/kg/dia, 3 ou 4 vezes ao dia, durante 10 dias, no grupo da eritromicina.

Característica	Azitromicina n=21	Eritromicina n=16
Masculino / Feminino	12/9	10/6
Idade (média)	5 $\pm$ 3	6 $\pm$ 3
Peso (média)	22,7 $\pm$ 10	21,5 $\pm$ 8
Altura (média)	114,8 $\pm$ 14	112,9 $\pm$ 18
Diagnóstico		
Pneumonia	21	15
Broncopneumonia		1

FIG. 1 – População do estudo.

Um doente do grupo da eritromicina não foi avaliado em termos da eficácia por ter abandonado a terapêutica, devido a reacções adversas. Também um doente do grupo da azitromicina não foi avaliado por ter faltado às consultas.

**Avaliação radiológica** – No grupo da azitromicina, 14 doentes apresentavam infiltrado pulmonar, sugestivo de pneumonia e 6 doentes marcado reforço brônquico. No final do estudo, 18 (90%) doentes estavam radiologicamente curados ou melhorados, não havendo alteração das imagens radiológicas iniciais em 2 doentes. No grupo da eritromicina registaram-se 10 doentes com infiltrados e 5 com reforço brônquico, havendo a registar cura ou melhoria em todos os doentes, com excepção de um (93%).

**Avaliação clínica** – Verificou-se uma evolução rápida dos sinais e sintomas. A temperatura corporal diminuiu entre o 1.º e o 5.º dia de uma forma significativa, com ambos os fármacos. Nos doentes tratados com azitromicina passou da média de  $38,05^\circ\text{C}$  para  $36,88^\circ\text{C}$  e nos medi-

cados com eritromicina de 37,89° C para 36,66° C. Em relação à sintomatologia: - letargia; tosse; expectoração; dispnéia; alteração da auscultação; dor abdominal e mialgias, foi utilizada uma graduação em função da severidade, e numa escala de 0 a 3, apresentaram a evolução média descrita na Fig. 2.

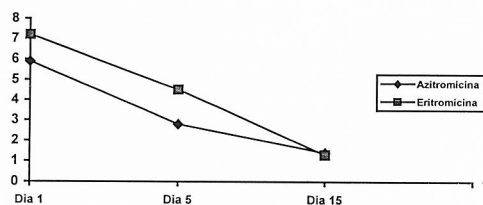


FIG. 2 – Evolução de sinais e sintomas (médias).

A avaliação da eficácia no final do estudo foi, no grupo da azitromicina: Cura 7; Melhoria 11 e Falência 2. No grupo da eritromicina: Cura 4; Melhoria 10 e Falência 1 (Fig. 3).

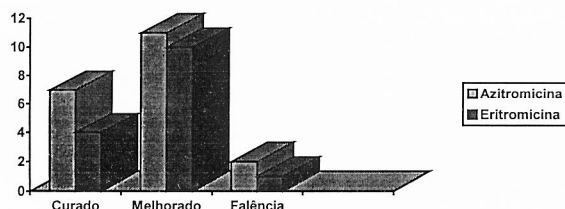


FIG. 3 – Avaliação clínica.

Tolerância e segurança – Os fármacos revelaram-se seguros, não se tendo verificado alterações laboratoriais, a que fosse atribuído significado clínico, em qualquer deles. A azitromicina mostrou uma boa tolerância. Não ocorreu nenhuma reação adversa nos doentes medicados com este antibiótico. Nos doentes medicados com eritromicina ocorreram reações adversas em 2 doentes: vômitos de intensidade moderada, que levaram à suspensão definitiva da medicação em 1 doente e diarreia noutro doente, com a duração de 3 dias, que não obrigou à interrupção da terapêutica.

## Conclusões

Embora tratando-se dum estudo com uma amostra pequena, poder-se-á concluir que, o tratamento de 3 dias, em toma única diária, com a azitromicina, se revelou tão eficaz e bem tolerado como 10 dias de terapêutica, com eritromicina, em três ou quatro doses diárias, em crianças com pneumonia adquirida na comunidade.

De salientar que, quer o regime posológico, quer a duração da terapêutica com a azitromicina, permitem uma utilização muito cómoda, garantindo uma boa adesão dos doentes à terapêutica, o que se torna particularmente importante em Pediatria.

## Bibliografia

- Ronchetti R, Blasi F, Grossi et al. The role of azithromycin in treating children with community-acquired pneumonia. *Curr Ther Res* 1994; 55: 965-70.
- Manfredi R, Jannuzzi C, Mantero E et al. Clinical comparative study of azithromycin versus erythromycin in the treatment of acute respiratory tract infections in children. *J Chemother* 1992; 4: 364-70.
- Fiese E F, Steffen S.H. Comparison of the acid stability of azithromycin and erythromycin A. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (suppl A): 39-49.
- Aronoff S C, Laurent C, Jacobs M R et al. In vitro-activity of erythromycin, roxithromycin and CP-62993 against common paediatric pathogens. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19: 275-6.
- Retsema J et al. Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62993), a new 15-membered-ring macrolid with improved with improved potency against gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1939-47.
- Foulds G, Shepard R M, Johnson R B et al. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum tissues. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25: 73-82.
- Foulds G, Johnson R B. Selection of dose regimens of azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (suppl E): 39-50.
- Hoban D J, Karlowsky J A, Kabani A M, Zhanel G G. *In Vitro* activity of azithromycin against *Haemophilus influenzae* isolates collected from 12 countries. ICMASK 1998, Barcelona.
- Cuchi T, Cuchi M, Aisa A M, Ferrer M, Bartolomé M. Use and compliance with oral antibiotics treatment in children. ICMASK 1998, Barcelona.
- Finch R G, Woodhead M A. Practical considerations and guidelines for the management of community-acquired pneumonia. *Drugs* 1998; 55(1): 31-45.
- García M, De Jose M I, Castillo F, Borque C, Vidal M L, García-Hortelano J. Comparative study of the efficacy, safety and tolerance of azithromycin vs erythromycin ethylsuccinate in the treatment of community-acquired pneumonia in children. ICMASK 1998, Barcelona.
- Roord J J et al. Prospective open randomised study comparing efficacy and safety 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* 1996; 40(12): 2765-8.