

Estudo da Eficiência e Segurança da Gatifloxacina Oral em Pacientes com Sinusite Bacteriana Aguda

Efficacy and Safety of Oral Gatifloxacin in Patients with Acute Bacterial Sinusites

Ricardo Ferreira Bento, Arthur Menino Castilho**.*

* Professor Associado da Disciplina de Otorrinolaringologia do HC-FMUSP.

** Médico Preceptor da Disciplina de Otorrinolaringologia do HC-FMUSP.

Endereço p/ correspondência: Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – ICHC – 6º andar – sala 6002 – CEP 05403-000 – São Paulo /SP – Fax: (11) 3088-0299 – E-mail: rbento@attglobal.net

Artigo recebido em 25 de julho de 2001. Artigo aceito em 8 de agosto de 2001.

RESUMO

- Introdução:** Gatifloxacina é uma nova fluoroquinolona de amplo espectro com excelente atividade antimicrobiana contra os germes mais prevalentes que afetam o trato respiratório, incluindo *Streptococcus pneumoniae* penicilino-resistentes e outros agentes atípicos.
- Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e segurança da gatifloxacina em pacientes com sinusite aguda bacteriana.
- Material e método:** Estudo aberto, multicêntrico, prospectivo realizado em 2787 pacientes ambulatoriais adultos com o diagnóstico de sinusite bacteriana aguda tratados com gatifloxacina via oral 400 mg uma vez ao dia durante 10 dias. Um formulário padronizado foi preenchido pelo médico assistente do doente com dados do resultado do tratamento e efeitos adversos para avaliação da eficácia do tratamento.
- Conclusões:** Gatifloxacina por via oral na dose utilizada mostrou-se eficaz e segura no tratamento da sinusite aguda bacteriana do grupo testado.
- Unitermos:** gatifloxacina, fluoroquinolona, sinusite aguda bacteriana, eficácia, segurança.

SUMMARY

- Introduction:** Gatifloxacin is a new broad-spectrum fluoroquinolone with excellent activity against prevalent respiratory bacteria, including penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* and other atypical pathogens.
- Aim:** The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of gatifloxacin in patients with acute bacterial sinusites.
- Material and method:** In this multicenter, open label, prospective study, 2787 adult outpatients with the diagnosis of acute bacterial sinusites, were treated with gatifloxacin 400mg PO once a day, for 10 days. A standard report form was filled by an unpaid voluntary physician, who evaluated the patient, based on adverse events and efficacy criteria.
- Results:** The global rate of cure and improvement was 96,2%. The incidence of relapse (0,6%) and therapeutic failure (1,1%) were low.
- Conclusions:** Oral gatifloxacin, 400mg once a day, is effective and safe for patients with acute bacterial sinusites.
- Key words:** gatifloxacin, fluoroquinolone, acute bacterial sinusites, efficacy, safety.

INTRODUÇÃO

Gatifloxacina é uma nova fluoroquinolona (8 metoxi fluoroquinolona) de amplo espectro com excelente atividade contra bactérias respiratórias, incluindo *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina e patógenos atípicos. Sua biodisponibilidade, quando administrada oralmente, é de 96% e com meia vida e concentração plasmática maiores que a da ciprofloxacina¹. No estudo multicêntrico de Niederman et al.² envolvendo mais de 15.000 pacientes, a gatifloxacina mostrou ser uma droga antimicrobiana eficaz e segura.

Nos EUA, a sinusite afeta aproximadamente uma em cada três pessoas em algum momento de suas vidas, e a cada ano aproximadamente 300.000 pessoas desenvolvem complicações de resolução cirúrgica. Com aproximadamente 32 milhões de casos a cada ano nos EUA, a sinusite é uma afecção muito importante nos pacientes ambulatoriais. Os pacientes com sinusite podem apresentar sintomas como rinorréia, secreção retrorinal, dificuldade de respirar pelo nariz, cefaléia, dor de garganta, estalos no ouvido e tosse. Pode haver eventualmente drenagem de secreção purulenta pelo meato médio à rinoscopia anterior, a faringe pode estar hiperemiada assim como a mucosa nasal³. Os agentes infecciosos mais comuns da sinusite são: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (ambos são responsáveis por aproximadamente 60%) e *Staphylococcus aureus*³. A atividade de gatifloxacina, por exemplo, cobre os *S. pneumoniae* resistentes a penicilina assim como organismos atípicos^{4,5}. Variações geográficas têm sido avaliadas pelo RESP (Respiratory Surveillance Program) em relação à resistência de patógenos respiratórios. Somente gatifloxacina e levofloxacina mostraram atividade contra os três maiores patógenos (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*) independente da localização geográfica⁶. Em laboratório, gatifloxacina mostrou-se superior à levofloxacina [MIC 50%], para a inibição de cepas de *Haemophilus influenzae*⁷. Em um estudo separado, *S. pneumoniae* isolado de pacientes com pneumonia adquirida na comunidade, exacerbação aguda de bronquite crônica e sinusite aguda, mostrou susceptibilidade diminuída aos antimicrobianos regularmente prescritos (como macrolídeos e beta lactâmicos), enquanto mais de 99% eram susceptíveis a gatifloxacina⁸. Gatifloxacina uma vez ao dia foi tão efetiva quanto a claritromicina 500mg duas vezes ao dia e a levofloxacina^{9,10} em pacientes ambulatoriais com pneumonia adquirida da comunidade. Foi superior a axetil cefuroxime 250mg duas vezes ao dia em pacientes com exacerbação aguda de bronquite crônica¹¹. Grande parte das bactérias isoladas de pacientes com exacerbação aguda de bronquite crônica são sensíveis a gatifloxacina (*Streptococcus pneumoniae* 100%, *Moraxella catarrhalis* 100% e *Haemophilus influenzae* 100%), em contraste

com claritromicina (85%, 98% e 94% respectivamente), onde há vários patógenos que apresentam resistência intermediária, ou mesmo completa¹². A concentração de gatifloxacina na mucosa do seio maxilar após administração oral, mostrou-se terapêutica e por longo período¹⁵. No recente estudo Tequin Clinical Experience Study (TeqCES), o qual envolveu mais de 15.000 pacientes, 95% dos pacientes com pneumonia adquirida da comunidade devido ao agente *S. pneumoniae*, foram curados pela gatifloxacina¹³⁻¹⁶. A Gatifloxacina foi bem tolerada no TeqCES e outros estudos¹⁷. A Gatifloxacina, assim como todas as outras fluoroquinolonas podem causar distúrbios gastro-intestinais. Reações de foto sensibilização e prolongamento do intervalo QT, que são efeitos adversos significativos associados com o uso de fluoroquinolonas¹⁸⁻²⁰, não foram observados com o uso da gatifloxacina, assim como também não foram observados efeitos de hepatotoxicidade, os quais foram reportados com o uso de trovafloxacina²¹.

O objetivo deste estudo multicêntrico, prospectivo e aberto, foi avaliar a eficácia, tolerabilidade e segurança de gatifloxacina 400mg uma vez ao dia, em pacientes com diagnóstico de sinusite bacteriana aguda, para o qual o tratamento oral está indicado.

CASUÍSTICA E MÉTODO

Casuística

Foi realizado um estudo multicêntrico, aberto, prospectivo no Brasil envolvendo vários centros e serviços médicos. A distribuição demográfica dos 2787 pacientes, se deu da seguinte maneira: 486 (17,50%) pacientes eram da região Centro-Oeste, 347 (12,50%) da região Nordeste, 446 (16,06%) do Rio de Janeiro, 559 (20,13%) de São Paulo – Capital, 485 (17,46%) de São Paulo – Interior e 454 (16,35%) da região Sul. A idade média dos pacientes foi de 37,92 anos (entre 18 e 93 anos), sendo que 57,9% do sexo feminino e 42,1% do sexo masculino. A maioria dos pacientes não eram fumantes (84,1%). Do total de não fumantes 82,5% nunca tinham fumado e 17,5% eram ex-fumantes. Os sintomas e sinais mais citados foram: cefaléia (77,29%), rinorréia purulenta (80,81%) e secreção retrorinal (76,52%), dor na face (75,98%), dor nos seios da face (69,59%), dor nos dentes (20,14%), febre (temperatura > 38° C) em (38,90%) e pressão na face (66,80%). Em relação à história das afecções prévias do trato respiratório, 1524 pacientes tinham reportado diagnóstico de sinusite nos últimos 12 meses (média de 1,66 episódio), 151 haviam reportado bronquite no mesmo período, 105 pneumonia e 531 faringite. Em relação a exposição prévia a antibióticos nos 3 meses anteriores à visita, 36,5% tinham sido expostos, sendo a amoxicilina a mais comum (47,59%), seguido

pela azitromicina (11,31%) e amoxicilina+ácido clavulânico (7,08%). Em relação a medicações concomitantes, 78,2% receberam algum tratamento associado, sendo anti-histamínicos (81,6%), anti-inflamatório não-hormonal (67,32%) e os anti-inflamatórios hormonais (63,56%) os mais prescritos. A média de dias de tratamento com a gatifloxacina foi de 9,93 dias.

Método

Todos os 2787 pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica inicial no momento em que foi indicado a terapia oral com gatifloxacina. A avaliação final ocorreu 10 dias após o início do tratamento. Todos os dados foram registrados na ficha clínica do paciente. Os critérios de inclusão neste estudo foram: homens e mulheres não grávidas, maiores de 18 anos de idade, com diagnóstico clínico de sinusite e que concordassem em participar do estudo. Foram usados como critério de exclusão: hipersensibilidade às fluoroquinolonas, gravidez e lactação, incapacidade para usar contracepção efetiva durante o período do estudo, pacientes com diagnóstico de asma crônica e fibrose cística, pacientes com infecção do trato respiratório viral, pacientes com síndrome de má absorção ou outros distúrbios gastrintestinais que afetassem a absorção da droga. A posologia usada no tratamento das sinusites foi de 400mg em dose única diária durante um período de 10 dias. O paciente ainda foi orientado a completar o ciclo total de terapia, que a droga poderia ser ingerida sem preocupação com a refeição, que o uso de sulfato ferroso ou suplemento dietéticos contendo zinco, poderiam ser ingeridos 2 horas antes ou 2 horas após a ingestão da gatifloxacina.

A eficácia foi avaliada usando-se a seguinte classificação: (1) cura – desaparecimento completo de todos os sintomas da infecção, sem a necessidade de tratamento antibiótico posterior; (2) melhora – evidente redução dos sintomas da infecção, mas desaparecimento incompleto de todos os sintomas, porém a continuidade da terapia antibiótica não é necessária; (3) recaída – depois de uma melhora inicial, houve ressurgimento/piora na vigência da terapia; (4) falha – melhora insatisfatória dos sintomas sob antibioticoterapia e (5) incapaz de ser avaliado – perda de acompanhamento, não concluiu o ciclo da terapia ou incapaz de avaliar devido a interferência de outras doenças. Resultados da eficácia foram analisados descritivamente. Para a avaliação de eventos adversos: foi utilizado um formulário padrão no qual o médico anotou a data de início e resolução dos eventos adversos, intensidade (em uma escala que variava de 1 a 4, sendo 1 leve e 4 muito grave), relação com a droga do estudo (em uma escala de 1 a 4, sendo 1 certa e 4 improvável), ação tomada em relação a droga em estudo (em uma escala de 1 a 5, sendo 1

nenhuma, 4 descontinuação e 5 aumento da dose). Eventos adversos sérios foram considerados como aqueles que pudessem colocar a vida do paciente em risco, resultassem em morte, necessitassem de hospitalização, produzissem incapacidade, câncer ou overdose, causassem abuso da droga ou dependência ou levassem a evento que o médico julgasse como risco ou necessitasse de uma intervenção que prevenisse um dos efeitos adversos mencionados anteriormente.

RESULTADOS

Eficácia

Dos 2787 pacientes avaliados, 2683 (96,2%) apresentaram os critérios de cura ou melhora com o uso de gatifloxacina. Foram considerados como falhas 32 (1,1%) pacientes e a recaída aconteceu em 17 (0,6%) pacientes. Em 55 pacientes (2%) não foi possível a avaliação.

Eventos adversos

Os eventos adversos foram na sua maioria leves e auto-limitados. Apenas 415 pacientes (14,9%) apresentaram eventos adversos, sendo náusea em 69 pacientes (2,48% em relação ao total de pacientes), dispepsia em 59 pacientes (2,12%), diarreia em 25 pacientes (0,90%), tontura em 21 pacientes (0,75%) e alteração do paladar em 17 pacientes (0,61%). O número dos eventos adversos estão esquematizados na Tabela 1.

DISCUSSÃO

Infecções bacterianas do trato respiratório são responsáveis por uma grande demanda de agentes antimicrobianos na prática ambulatorial e por sua vez representam uma grande causa de falta ao trabalho e à escola, desta maneira elevando os custos com o tratamento^{18,19}. Devido ao aumento da resistência dos patógenos aos antimicrobianos, os médicos devem decidir em alguns casos pela prescrição de antimicrobiano com menor raio de ação ou prescrever um antimicrobiano com maior espectro de ação e maior sucesso terapêutico. As novas fluoroquinolonas de amplo espectro são significativamente mais eficientes que outros antimicrobianos regularmente usados contra patógenos envolvidos nas infecções do trato respiratório¹⁹. Os pacientes avaliados e que obtiveram critério de cura ou melhora (96,2%) estão de acordo com os resultados do estudo TeqCFS¹⁶, onde a cura para infecções do trato respiratório com o uso de gatifloxacina foi de 96%¹⁴. Em relação a tolerabilidade, o presente estudo mostrou que o

Tabela 1. Resultado do tratamento da sinusite com Gatifloxacin

	N	%
Cura	2059	(73,9%)
Melhora	624	(22,4%)
Recaída	17	(0,6%)
Falha	32	(1,1%)
Impossibilidade de avaliação	55	(2,0%)
Total	2787	(100%)

Eventos Adversos

	Sinusite	
	N	%
Não	2372	85,1
Sim	415	14,9
Total	2787	100,0

Intensidade

	Sinusite	
	N	%
Leve	226	54,5
Moderado	197	47,5
Grave	33	8,0
Muito grave	2	0,5
Total	415	—

Relação com a Droga do Estudo

	Sinusite	
	N	%
Certa	140	33,7
Provável	192	46,3
Possível	102	24,6
Improvável	20	4,8
Total	415	—

Ação Tomada em Relação à Droga do Estudo

	Sinusite	
	N	%
Nenhuma	386	93,0
Redução da Dose	9	2,2
Interrupção	42	10,1
Descontinuação	15	3,6
Total	415	—

evento adverso mais comum, a náusea (2,82%), também foi encontrado no TeqCES (6,3%)^{9,10,15}, porém em um menor número de pacientes. A vertigem (2,1%) vem em segundo lugar no estudo TeqCES²⁰ ao passo que a dispepsia (2,12%) fica como o segundo evento adverso mais comum no presente estudo. Nenhum evento adverso grave foi

constatado no estudo (como aumento no intervalo QT), a semelhança do estudo realizado por Lannini²¹ em pacientes com doença cardio-vascular e em uso de medicação e que estavam em tratamento com gatifloxacin. Na sinusite bacteriana, o *Streptococcus pneumoniae* ocupa um lugar de destaque e sua resistência a antimicrobianos vem aumentando significativamente. As C8 metoxi fluoroquinolonas, como a gatifloxacin, tem melhor efeito contra *S. pneumoniae* resistentes a levofloxacin, quando a mutação ocorre na DNA girase ou topoisomerase IV da bactéria, o que pode corroborar para a alta eficácia da gatifloxacin no tratamento das sinusites bacterianas agudas²⁵. Mesmo em produtores de β -lactamase (*Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*), a gatifloxacin se mostra eficaz²⁴. Assim, os níveis de cura observados com o uso de gatifloxacin neste estudo, são semelhantes aos observados em grandes estudos populacionais^{9,10,17} e a segurança e tolerabilidade observadas confirmam outros estudos^{9,10,17,23}, tal como a ausência de reação de fotosensibilidade, hepatotoxicidade e cardiotoxicidade. Gatifloxacin é uma droga alternativa para drogas mais antigas, cujo espectro de ação não é amplo o suficiente contra os microorganismos resistentes.

CONCLUSÃO

Gatifloxacin, administrada oralmente, uma vez ao dia na dose de 400mg, foi segura e eficaz neste estudo aberto e multicêntrico envolvendo 2787 pacientes atendidos ambulatorialmente, com diagnóstico de sinusite bacteriana aguda. Cura clínica ou melhora foi constatada em 96,2% dos pacientes. Gatifloxacin foi eficaz e com uma taxa de recorrência extremamente baixa, sendo uma importante alternativa terapêutica nas infecções do trato respiratório.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LAUBASH, A.; KELLER, I.; BORNER, K.; KOEPPE, P.; LODE, H. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 200; 44: 2600-2603.
2. NIEDERMAN, M. S.; BASS, J. B. JR.; CAMPBELL, G. D. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am J Respir Dis.* 1993; 148: 1418-1426.
3. MINITI, A.; BENTO, R. F.; BUTUGAN, O. *Otorrinolaringologia, Clínica e Cirúrgica*. São Paulo, Atheneu, 2000. 487 p.-2^a. Edição.

4. HERSHBERGER, E.; RYBAK, M. J. Activities of trovafloxacin, gatifloxacin, clinafloxacin, sparfloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro infection model. Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44: 598-601.
5. BLONDEAU, J. M. A review of the comparative in-vitro activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on five new "respiratory quinolones". JAntimicrob Chemother. 1999; 43 (suppl B): 1-11.
6. PFALLER, M. A.; JONES, R. N.; WIKLER, M.; VON SEGGERN, K. Geographic variation in antimicrobial resistance among respiratory pathogens from US outpatients: initial report from the RESP study of community-acquired respiratory tract infection (CARTI). Presented at the 40th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17-20, 2000; Toronto, Ontario, Canada. Abstract 600.
7. JONES, R. N.; BIENDENBACH, D. J.; ERWIN, M. E.; BEACH, M. L.; PFALLER, M. A. Activity of gatifloxacin against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*, including susceptibility test development, E-test comparisons, and quality control guidelines for *H. influenzae*. J Clin Microbiol 1999; 37 (6): 1999-2002.
8. NICHOLSON, S. C.; RUSSO, R. L.; WIKLER, M. A. Differences in susceptibility of *S. pneumoniae* isolated from patients with community-based respiratory tract infections. Presented at the 38th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; September 7-10, 2000; New Orleans, La. Abstract 200404.
9. RAMIREZ, J.; NGUYEN, T-H.; TELLIER, G. Once-daily 400mg oral gatifloxacin (GAT) vs twice-daily 500mg oral clarithromycin (CLA) in the treatment of community-acquired pneumonia (CAP). Presented at the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 26-29, 1999; San Francisco, Calif. Abstract 2242.
10. GOTTFRIED, M.; SULLIVAN, J. G.; MAYER, H.; PLPUFFE, J. A randomized, double-blind, multicenter, comparative study of gatifloxacin vs levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. Presented at the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 26-29, 1999; San Francisco, Calif. Abstract 2243.
11. DE ABATE, C. A.; McIVOR, R. A.; McELVAINE, P.; SKUBA, K.; PIERCE, P. R. Gatifloxacin vs cefuroxime axetil in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. J Respir Dis. 1999; 20 (suppl 11): S23-S29.
12. PIERCE, P. F. Susceptibility of pathogens isolated from patients with AECB to gatifloxacin and clarithromycin. Presented at the 40th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17-20, 2000; Toronto, Ontario, Canada. Abstract 2217.
13. KINZIG-SHIPPERS, M.; HINDER, M.; GOHLER, K.; KIVISAARI, E.; PELLIER, P.; ILLAUER, M.; MIGNOT, A. Tissue penetration of gatifloxacin (GTX) into sinus mucosa and sinus secretions in patients undergoing treatment of maxillary sinusitis. Presented at the 40th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17-20, 2000; Toronto, Ontario, Canada. Abstract 661.
14. JONES, R. N.; PFALLER, M. A.; WIKLER, M.; NICKOLSON, S. Clinical efficacy and safety of gatifloxacin *S. pneumoniae* community-acquired pneumonia: initial report from the TeqCES. Presented at the 40th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17-20, 2000; Toronto, Ontario, Canada. Abstract 817.
15. LÓPEZ-SISNIEGA, J. Á.; BELACÁZAR, V.; MACAREÑO, A. Gatifloxacin in the treatment of acute bacterial sinusitis (ABS) in Mexico. Presented at the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 26-29, 1999; San Francisco, Calif. Abstract 0166.
16. KING, D. E.; MALONE, R.; LILLEY, S. H. New classification and update on the quinolone antibiotics. Am Fam Physician. 2000; 61: 2741-2748.
17. CONDER, M. L.; LAWRENCE, J. H.; LEVESQUE, P. C.; BLANAR, M. A. Inhibition of the HERG potassium channel by fluoroquinolone antibacterials: correlation with risk for clinically significant QT interval prolongation. Presented at the 40th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17-20, 2000; Toronto, Ontario, Canada. Abstract 810.
18. OBER, N. S. Respiratory tract infections: consider the total cost of care. Drug Benefit Trends. 1998; 10: 23-29.
19. TALAN, D. A. New concepts in antimicrobial therapy for emergency department infections. Ann Emerg Med. 1999; 34: 503-516.
20. VON SEGGERN, K.; RUSSO, R.; WILKER, M. A. A novel approach to postmarketing surveillance, the Tequin Clinical Study. Presented at the 40th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17-20, 2000; Toronto, Ontario, Canada. Abstract 2216.
21. IANNINI, P. B.; VON SEGGERN, K.; WILKER, M. A. Safety of gatifloxacin in patients with a history of cardiovascular disease. Presented at the 40th Interscience Conference of

Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17-20, 2000; Toronto, Ontario, Canada. Abstract 2218.

22. JORGENSEN, J. H.; WEIGEL, L. M.; SWENSON, J. M.; WHITNEY, C. G.; FERRARO, M. J.; TENOVER, F. C. Activities of clinafloxacin, gatifloxacin, gemifloxacin and trovafloxacin against recent clinical isolates of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44 (11): 2962-2968.

23. SMAYEVSKY, J.; LOPEZ, H.; DI CHIARA, M.; SCARANO, S.; LANZA,

A.; VILCHES, V.; STEPANIK, D.; BANTAR, C.; SUCARI, A. Activity of gatifloxacin compared to those of seven agents against bacteria recovered from outpatients with respiratory tract infection. Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 37 (4): 261-264.

24. DRESSER, L. D.; NIEDERMAN, M. S.; PALADINO, J. A. Cost-effect of gatifloxacin vs ceftriaxone with macrolide for the treatment of community-acquired pneumoniae. Chest 2001; 119 (5): 1439-1448.