



AValiação da Eficácia e da Tolerabilidade de Cefpodoxima Proxetil vs Cefaclor em Pacientes Ambulatoriais Adultos com Sinusite Aguda

THE EFFICACY AND SAFETY OF CEFPODOXIMA PROXETIL VS CEFACLOR IN THE TREATMENT OF ACUTE SINUSITIS IN ADULTS

Aroldo Miniti, Professor Titular da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da USP.

Ricardo Ferreira Bento, Professor Associado da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da USP.

Luiz Ubirajara Sennes, Professor Doutor da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da USP.

Lídio Granato, Professor Adjunto da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo

Maristela de Queiroz Ribeiro, Professora Instrutora da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo

SUMMARY

The increase of beta-lactamase producing bacteria in the infections of the superior airways is a reality. Five to 30% of *H. influenza* and 40 to 70% of the *M. catarrhalis* are resistant to beta-lactamic antibiotics. The cefpodoxima proxetil is an oral cephalosporin antibiotic with wide bactericidal spectrum, resistant to most of the betalactamases. The efficacy and safety of cefpodoxima proxetil (400mg/day for 5 days) compared to the cefaclor (1.500mg/day for 10 days) in the treatment of the acute sinusitis was analyzed in 118 adult patients attended in the Otolaryngology Department of the Hospital das Clínicas and Santa Casa of São Paulo. Clinical, radiological and laboratorial evaluation were performed before and after treatment. The demographic aspects of the groups were similar. There was no statistical differences regarding the efficacy nor safety of both drugs. Blood tests after treatment were altered only in some patients who used cefaclor. We concluded that cefpodoxima proxetil and cefaclor were similar in efficacy and safety for the treatment of acute sinusitis in adult patients.

INTRODUÇÃO

Cada vez mais vem se observando o aumento das cepas bacterianas produtoras de beta-lactamase envolvidas nos quadros de infecções de vias aéreas superiores (IVAS). Na maioria das sinusites bacterianas, que são infecções de um ou mais seios paranasais, geralmente estão envolvidas uma das seguintes bactérias: *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenza*, *M. catarrhalis* e *S. aureus*^{1,2}. O *H. Influenza* tem sido considerado como responsável por até 1/3 das infecções, seguido pelo *S. pneumoniae* em 15 a 20% e pela *M. catarrhalis*²⁻⁸. Entretanto, atualmente estima-se que cerca de 5 a 30% dos *H. influenza* e de 40 a 70% das *M. catarrhalis* são produtoras de beta-lactamase⁹⁻¹², conferindo resistência aos antibióticos beta-lactâmicos como a ampicilina e

amoxicilina, que eram considerados os antibióticos de primeira escolha para o seu tratamento.

A cefpodoxima proxetil é uma cefalosporina de uso oral, com ação bactericida de amplo espectro, sendo classificada como de 3ª geração¹³. É uma prodroga que quando hidrolisada no intestino dá origem ao RU 51763, que é a forma ativa do antibiótico. É resistente à maioria das beta-lactamases, embora não seja inibidora da mesma.

O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia clínica e a tolerabilidade da cefpodoxima proxetil (CéFP) comparada ao cefaclor (CéFA), administrados por via oral, para o tratamento de pacientes adultos com sinusite aguda.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado um estudo multicêntrico, randomizado,

aberto e comparativo, com pacientes adultos portadores de sinusite aguda, atendidos no período de outubro de 1997 a dezembro de 1998 nos Serviços de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas e da Santa Casa de São Paulo. Foram incluídos 118 pacientes maiores de 18 anos, que apresentavam sinais e sintomas clínicos compatíveis com sinusite há pelo menos 5 dias (febre, dor, rinorréia purulenta e obstrução nasal) e alteração na radiografia de seios da face.

Foram excluídos todos os pacientes que referiam cirurgia nasal prévia, sinusite odontogênica ou complicada, história de hipersensibilidade a antibióticos betalactâmicos ou que tivessem feito uso de antibiótico até 72 horas antes do início do estudo. Foram também excluídos pacientes gestantes ou amamentando, com neoplasia avançada, mal-absorção, distúrbios gastrointestinais, renais, hepáticos ou hematológicos, teste positivo para HIV, abuso de álcool ou drogas.

Os pacientes foram medicados com cefpodoxima proxetil (200 mg de 12 em 12 horas por 5 dias) ou cefaclor (500 mg de 8 em 8 horas por 10 dias) de acordo com a randomização do estudo, constituindo os dois grupos de estudo CÉFP e CÉFA. Foi permitido o uso de antipirético, anti-inflamatório não hormonal e descongestionante nasal nos 2 primeiros dias de tratamento.

Os pacientes foram avaliados no momento do diagnóstico (visita 1), entre o 6º e 8º dia (visita 2) e entre o 12º e 14º dia (visita 3). Foi realizada avaliação radiológica dos seios da face (Waters e Caldwell) e laboratorial (hematológica e bioquímica) nas visitas 1 e 3.

Na avaliação clínica foram considerados o tempo de sintomas, a presença de rinorréia purulenta, obstrução nasal, cefaléia, dor facial espontânea ou induzida, temperatura e frequência cardíaca. Na avaliação radiológica foram consideradas a presença de opacificação completa, nível líquido e espessamento da mucosa de pelo menos 4mm. De acordo com esses dados, o quadro foi classificado como leve, moderado ou severo.

Em todas as visitas foram pesquisadas alterações de outros órgãos ou sistemas e qualquer tipo de efeito adverso.

A princípio, foram incluídos 118 pacientes com idade variando de 13 a 77 anos (média de 33 ± 13 anos). Sesenta e sete (57%) eram do sexo feminino, sendo 67 (57%) brancos. Somente 4 pacientes (3,4%) foram excluídos da análise por violação do protocolo. Entretanto, 34 (29%) pacientes foram excluídos da análise por não terem concluído o estudo conforme o protocolo, tendo faltado em alguma das visitas. Esses pacientes estavam distribuídos de forma similar entre os 2 grupos ($p = 0,92$). Dessa forma, foram considerados para análise o grupo

com "intenção de tratamento" (ITTa) sendo incluídos 118 pacientes que compareceram pelo menos na visita inicial, o grupo dos pacientes que compareceram às visitas 1 e 2 (ITTb) totalizando 110 pacientes, e o grupo PP (per protocolo) correspondente aos 83 pacientes que compareceram a todas as visitas.

Na análise estatística foi considerado como nível de significância o valor de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Com relação aos dados demográficos, os pacientes do grupo CÉFP e CÉFA mostraram-se homogêneos, não existindo diferença significativa com relação à idade, sexo, grupo étnico, peso ou altura ($p > 0,05$).

Os dois grupos estudados também não mostraram diferença estatística com relação ao tempo de sintomas (média de 4 ± 1 dia ; $p=0,82$) e à intensidade da infecção (prevalceu a infecção moderada entre 54% dos pacientes do grupo CÉFP e 60% do grupo CÉFA).

Com relação à resposta clínica, considerando-se os pacientes que compareceram às 3 visitas, não houve diferença significativa ($p = 0,108$) entre os 2 grupos estudados (Tabela 1). O mesmo ocorreu com relação à cura radiológica ($p = 0,133$), considerando-se somente os pacientes que realizaram exame radiológico nas visitas 1 e 3 (Tabela 2). Embora ainda tenha sido freqüente na visita 3, a opacificação completa apresentou-se em uma porcentagem bastante menor do que na visita 1, o que também não foi significativo entre os grupos.

Com relação à segurança das drogas utilizadas, foram observados eventos adversos em 22 (19%) de 110 pacientes (ITTb). Nenhum evento foi considerado sério e 75% foram considerados como tendo possível relação com a droga estudada. Não houve diferença estatística ($p = 0,775$) entre os grupos considerando qualquer evento adverso (Tabela 3) ou apenas aqueles possivelmente relacionados à droga ($p=0,584$) (Tabela 4).

TABELA 1
Avaliação clínica dos pacientes do grupos CÉFP e CÉFA ao final do tratamento

	CÉFP (n=42)	CÉFA (n=41)
Cura	20 (48%)	22 (54%)
Melhora	21 (50%)	15 (36%)
Sem alteração	-	04 (10%)
Falha	1 (2%)	-

TABELA 2
Avaliação radiológica dos pacientes do grupos CÉFP e CÉFA, no início e final do tratamento.

Opacificação	CÉFP (n=40)		CÉFA (n=40)	
	Presente	Completa	Presente	Completa
Visita 1	40 (100%)	21 (53%)	40 (100%)	27 (67%)
Visita 3	26 (65%)	10 (25%)	32 (80%)	06 (15%)

Os dados relativos aos exames laboratoriais estão apresentados na Tabela 5.

DISCUSSÃO

O desenvolvimento de resistência bacteriana aos antibióticos é uma preocupação constante da medicina. Cada vez mais identifica-se a produção de beta-lactamases por bactérias envolvidas em infecções comuns. Para as infecções das vias aéreas superiores (IVAS), o antibiótico de escolha sempre foi a penicilina semi-sintética, como a amoxicilina e a ampicilina. Entretanto, atualmente cerca de 5 a 30% dos *H. influenzae* e 40 a 70% das *M. catarrhalis*, comuns nessas infecções, são produtoras de beta-

lactamase⁹⁻¹², e portanto resistentes às penicilinas semi-sintéticas. Neste contexto, vem-se desenvolvendo novos antibióticos resistentes à beta-lactamase.

A cefpodoxima proxetil é uma cefalosporina de uso oral, com ação bactericida de amplo espectro, resistente à maioria das beta-lactamases. Para analisar sua eficácia e segurança, foi comparado o tratamento com essa nova droga com o do cefaclor, que é a droga de referência na classe das cefalosporinas orais, comprovadamente eficaz no tratamento da sinusite aguda⁸.

Os grupos CÉFP e CÉFA mostraram-se semelhantes com relação aos dados demográficos, como idade, sexo, raça, peso e altura ($p > 0,05$), sendo portanto comparáveis entre si.

A eficácia clínica do tratamento da sinusite aguda do adulto com cefpodoxima proxetil não demonstrou diferença significativa quando comparado ao tratamento com o cefaclor. Os grupos apresentaram 98% e 90% de melhora ou cura, respectivamente, comprovando a eficácia do tratamento. A cura, com regressão completa de todos os sintomas só foi observada em 48% e 54% dos pacientes, respectivamente. Entretanto é fundamental ressaltarmos que os sintomas nasossinusais são inespecíficos, podendo apresentar algum grau de obstrução nasal e cefaléia mesmo com a cura do processo infeccioso agudo. Desta forma, os casos que apresentaram melhora dos sinais e sintomas também foram considerados como tratamento eficaz.

Em um trabalho semelhante¹⁴ que comparou a administração das duas drogas por um período de 10 dias, observou-se um índice de cura/melhora também semelhante (95% para CÉFP e 93% para CÉFA). Entretanto, houve diferença significativa quando considerou-se somente cura (84% para CÉFP e 67% para CÉFA).

Embora a eficácia tenha sido semelhante, os tratamentos instituídos foram bastante distintos, pois o grupo CÉFP utilizou medicação 2 vezes ao dia por 5 dias, enquanto o CÉFA, 3 vezes ao dia por 10 dias. A aderência ao tratamento está diretamente relacionada a sua comodidade, que é muito melhor para a cefpodoxima proxetil do que para o cefaclor. Em uma comparação entre o tratamento de sinusites agudas com CÉFP por 5 dias e com amoxicilina com ácido clavulâmico por 10 dias, observou-se semelhança estatística com relação à cura completa (88% e 91%, respectivamente)¹⁵.

O mesmo observamos com relação à cura radiológica. Essa avaliação baseou-se na comparação das radiografias realizadas nas visitas 1 e 3. Ausência de opacificação foi observada em somente 35% e 20% dos grupos CÉFP e CÉFA, respectivamente, o que não foi estatisticamente significativo. Muitos desses pacientes, entretanto foram

TABELA 3
Avaliação dos eventos adversos (segurança) observados nos grupos CÉFP e CÉFA em qualquer momento do estudo

Evento adverso	CÉFP (n=58)	CÉFA (n=52)
<i>Possível relação com a droga</i>	10 (17%)	07 (13%)
<i>Sem relação com a droga</i>	01 (02%)	04 (08%)
Total	11 (19%)	11 (21%)

TABELA 4
Distribuição dos eventos adversos (segurança) observados nos grupos CÉFP e CÉFA em qualquer momento do estudo

Evento adverso (possivelmente relacionado à droga)	CÉFP (n=58)	CÉFA (n=52)
<i>Epigastralgia</i>	3	2
<i>Gastrite</i>	2	-
<i>Náuseas</i>	2	1
<i>Tontura</i>	1	1
<i>Diarréia</i>	1	2
<i>Sonolência</i>	1	-
<i>Artrite</i>	-	1
<i>Aumento de AST</i>	-	1
Total de eventos	10	8
Total de pacientes	10 (17%)	7 (13%)

TABELA 5
Distribuição dos exames laboratoriais alterados (segurança) observados nos grupos CÉFP e CÉFA no início e término do tratamento.

Exame alterado	Hematológicos		Bioquímicos	
	CÉFP	CÉFA	CÉFP	CÉFA
Visita 1	8/60 (13%)	4/57 (7%)	6/60 (10%)	5/57 (9%)
Visita 3	0/41	3/41 (7%)	0/42	1/41 (2%)

considerados como cura ou melhora clínica. De acordo com a literatura, a normalização radiográfica após sinusite aguda em geral ocorre de 3 a 4 semanas. Neste estudo, a radiografia foi realizada entre o 12º e 14º dia, quando não era esperado resolução radiológica. De qualquer modo, foi observado uma melhora significativa do padrão radiológico, como a presença de opacificação completa. A persistência de alteração radiológica ao término do tratamento não deve prevalecer sobre o critério clínico de cura. Caso fosse realizado novo exame radiográfico com cerca de 30 dias, provavelmente haveria normalização radiológica em um número maior de pacientes, confirmando o critério melhora ou cura clínica.

Com relação aos casos de insucesso terapêutico, observamos 1 caso de falha com CÉFP e 4 casos em que não houve nenhuma melhora com o CÉFA. Duas podem ser as principais razões de insucesso: resistência bacteriana ao antibiótico e tempo de tratamento insuficiente. Vários autores preconizam o tratamento de sinusites bacterianas por 14 ou até 21 dias, argumentando que se trata de uma cavidade óssea infectada, o que dificultaria a penetração da droga. Nos pacientes em que não houve melhora dos sintomas (grupo CÉFA) poderíamos ter prolongado a terapêutica por mais 4 dias para observarmos se estávamos diante de um tratamento por período insuficiente ou diante de resistência bacteriana. Somente 1 paciente realmente mostrou piora dos sintomas apesar da medicação (CÉFP), sendo excluído do protocolo e introduzido amoxicilina e clavulanato de potássio com remissão do quadro.

Com relação à segurança, foram observados eventos adversos em 17% dos pacientes do grupo CÉFP e 13% do CÉFA, o que não foi significativo. Destes eventos, 72% estavam relacionados ao trato gastrointestinal (epigastralgia, gastrite, náuseas e diarreia). Nenhum evento foi considerado sério, não sendo necessário a suspensão do tratamento proposto. Em 4 pacientes a intensidade foi moderada necessitando de tratamento específico do evento adverso, e todos os pacientes apresentaram remissão dos efeitos adversos com a suspensão do medicamento. Dados relativos à administração de CÉFP em 1468 pacientes mostraram boa tolerância à medicação, podendo ocorrer diarreia (4,56%), náuseas e vômitos (1,43%), epigastralgia e dor abdominal (1,22%), outras alterações gastrointestinais (1,84%), alterações de pele e mucosa (1,5%), cefaléia (0,89%) e astenia (0,48%)¹⁶.

Com relação aos exames hematológicos, 13% dos

pacientes do grupo CÉFP e 7% do CÉFA apresentaram alteração no número de neutrófilos na visita 1, compatível com o quadro sinusal. Embora na visita 3 houvesse normalização em todos pacientes do grupo CÉFP, esta ocorreu somente em 1 dos 4 pacientes do grupo CÉFA, o que entretanto não foi significativo.

Dos parâmetros bioquímicos, 10% dos pacientes do grupo CÉFP e 9% do CÉFA apresentaram alterações na visita 1. Foram consideradas relevantes em 2 casos, excluídos do protocolo. Na visita 3 foi observada a normalização destes parâmetros em todos os casos que estavam alterados inicialmente. Entretanto, foi observada, na visita 3, elevação da AST em um paciente do grupo CÉFA que na visita 1 era normal. Essas diferenças também não foram significativas.

CONCLUSÃO

O estudo comparativo entre o tratamento da sinusite aguda em adultos com Cefpodoxima proxetil (400mg/dia por 5 dias) e Cefaclor (1.500 mg/dia por 10 dias), não mostrou diferença significativa com relação à avaliação clínica dos pacientes no final do tratamento. Ambas as drogas mostraram-se similares quanto à segurança, considerando-se a ocorrência de eventos adversos, embora somente pacientes do grupo Cefaclor apresentaram valores hematológicos e bioquímicos anormais no final do estudo (visita 3).

BIBLIOGRAFIA

- Handry BH et al: Etiology and antimicrobial therapy of acute maxillary sinusitis. *J Inf Disease* 139(2):197-202, 1979.
- Gehanno P et al: Bacteriologie des sinusites aiguës et des sinusites chroniques en 1988. *AIChI 1988 - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse*, Paris, France.
- Fasquelle D et al: Examen microbiologique des ponctions des sinus lors des sinusites. *Med et Mal Infect* 5:299-304, 1989.
- Scheld WM et al: Comparison of cycloacillin and amoxicillin for therapy of acute maxillary sinusitis. *Antimicrob Agents Chemother* 3(30):350-353, 1986.
- Jousimies-Somer HR, Savolainen S, Vilikski JS: Bacteriological findings of acute maxillary sinusitis in young adults. *J Clin Microbiol* 26:1919-1925, 1988.
- Gwaltney JM, Sydnor A, Sande MA: Etiology and antimicrobial treatment of acute sinusitis. *Ann Oto Rhinol Laryngol* 90(84):68-71, 1981.
- Sydnor A, Gwaltney JM, Scheld WM: The etiology and antimicrobial treatment of acute maxillary sinusitis in adult. *A Soc Med Int Congr Symp Ser* 130:31-39, 1988.
- Ekedahl F: Acute sinusitis bei Erwachsenen. *Infection* 15(3):120-122, 1987.
- Sande MA, Hudson LD, Root RH: *Respiratory Infections*, Volume 5. Churchill Livingstone, Inc. 1986. pg 109-126.
- Jones S et al: Pharmacokinetic and therapeutic trial of sulfamycin in acute sinusitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 28(6): 832-33, 1985.
- Daley CL, Sande M: The runny nose. In: Moellering AC, Chow RW, eds. *Infectious Disease Clinics of North America*. Infectious Syndromes of the Head and Neck, Philadelphia, PA. WB Saunders Co. 2(1): 131-147, 1988.
- Wald ER: Sinusitis. In Nelson JD, ed. *Current Therapy in Pediatric Infectious Disease*. Philadelphia, PA. BC Decker Inc. 1986. pg 6-7.
- Hoechst Marion Roussel: Monografia Orelox® - Cefpodoxima proxetil.
- Gehanno P et al: Cefpodoxime proxetil vs cefaclor in the treatment of acute sinusitis in adult out-patients. *ICID poster*, Montreal, Canada, 1990.
- Dubreuil C et al: Traitement ambulatoire des sinusites aiguës: evaluation comparative de l'efficacité du cefpodoxime proxetil pendant 5 jours et de l'amoxicilline acide-clavulanique pendant 10 jours. *AIChI 1991 - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse*, Paris, France.
- Usiphar Societe des Usines Pharmaceutiques Roussel Uclaf, France - Internal Report.



O século XXI será, sem dúvida, a era da comunicação e o ouvido é essencial na comunicação humana. No Brasil, estima-se que cerca de 15 milhões de pessoas apresentem algum tipo de perda auditiva, sendo 350.000 pessoas com surdez profunda. Além do tratamento dos processos infecciosos e suas complicações, será de extrema importância a reabilitação dos processos que levam à surdez.

Este Tratado de 498 páginas, amplamente ilustrado, estuda a anatomia, embriologia, fisiologia, semiologia e as doenças do aparelho auditivo e vestibular. Pela primeira vez no Brasil temos um tratado especializado em otologia, mostrando a abordagem do diagnóstico e da terapêutica em nosso meio.

Informações com Mariza na
Fundação Otorrinolaringologia
Tel.: (0xx11) 3068-9855



Indicado para o prêmio
"Jaboti" de Literatura Médica