

AS NOSSAS LEITURAS/OUR READINGS

**Coordenador:** Renato Sotto-Mayor

## **Resultados a curto e longo prazo de moxifloxacina comparada com o tratamento antibiótico convencional nas exacerbações agudas da bronquite crónica (Estudo MOSAIC)**

### **Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis (MOSAIC study)**

R. WILSON, L. ALLEGRA, G. HUCHON,  
J.L. IZQUIERDO, P. JONES P. SAGNIER  
and the MOSAIC STUDY GROUP

Chest 2004; 125: 953

Os critérios habitualmente utilizados para definir uma exacerbação aguda de bronquite crónica (EABC) são os de Anthonisen (1987): agravamento da dispneia, aumento do volume da expectoração e aumento da purulência da expectoração.

A gravidade da exacerbação é definida como: tipo III (ligeiro) - um dos sintomas associado a

infecção das vias aéreas superiores; tipo II (moderado) - presença de 2 sintomas; e tipo I (grave) - presença dos 3 sintomas.

Com estes critérios, o doente habitual com DPOC tem 2-3 exacerbações anuais, a maioria infecciosas, sendo os agentes mais frequentes o *S. pneumoniae*, o *H. influenzae* e a *M. catarrhalis* (no entanto, nos doentes de maior gravidade também são frequentes as enterobacteriaceas e a pseudomonas).

Mais de 80% dos custos directos com a DPOC estão associados aos internamentos destes doentes por exacerbações moderadas e graves, pelo que a eficácia do tratamento antibiótico nestes casos é fundamental.

## **RESUMO**

O objectivo do estudo, multicêntrico e multinacional, foi o de comparar a efectividade do tratamento oral de 5 dias de moxifloxacina com o tratamento antibiótico convencional de 7 dias (amoxicilina, cefuroxime ou claritromicina) nas EABC.

Mil novecentos e trinta e cinco doentes foram seleccionados segundo os seguintes critérios: idade superior a 45 anos com bronquite crónica estável, carga tabágica superior a 20 UMA, 2 ou mais EACB no último ano e FEV1 inferior a 85% da referência (estado basal pré-exacerbação).

A randomização de 733 doentes, estratificada por corticoterapia associada ou não, foi efectuada na presença de uma EABC que cumprisse os critérios de Anthonisen de tipo I em dois braços: 5 dias de moxifloxacina (400mg/d) *versus* 7 dias de um de 3 antibióticos seleccionados pelo investigador, segundo os seus próprios critérios clínicos; amoxicilina (500 mg 3xd), cefuroxime (250mg 2xd) ou claritromicina (500 mg 2xd).

A avaliação primária de resultados consistiu no sucesso clínico (melhoria clínica e não haver necessidade de mudança de antibiótico) e as secundárias, cura clínica (regresso ao estado basal pré-exacerbação), necessidade subsequente de antibioterapia, tempo até à próxima exacerbação e sucesso bacteriológico.

As avaliações subsequentes à randomização foram efectuadas 7 a 10 dias após o início do tratamento e mensalmente até a uma nova exacerbação ou decorridos 9 meses.

A moxifloxacina foi equivalente aos outros antibióticos na variável primária – sucesso clínico (87,6% *vs* 83%).

No entanto, a moxifloxacina foi significativamente superior na cura clínica (70,9% *vs* 62,8%) e sucesso bacteriológico (91,5% *vs* 81%). Cerca do dobro dos doentes no braço antibiótico convencional (14,1%) necessitaram de antibioterapia sistémica subsequente contra 7,6% no braço moxifloxacina.

A superioridade da moxifloxacina em relação à terapêutica de referência manteve-se quando se consideraram os subgrupos de prognóstico, nomeadamente o número de exacerbações no ano anterior, idade dos doentes, obstrução das vias aéreas, duração da doença e doenças concomitantes (nomeadamente cardíaca)

A moxifloxacina demonstrou uma erradicação bacteriológica superior na população microbiologicamente válida (devido, em grande parte, à persistência de *H. influenzae* nos grupos de referência).

Foi utilizado um número significativamente maior de antibióticos para tratamento das exacerbações

no grupo dos fármacos de referência durante o período de seguimento, devido a falências terapêuticas neste grupo, comparativamente com a moxifloxacina.

O tempo até à próxima exacerbação foi significativamente superior com moxifloxacina (131 dias *vs* 103 dias) e a ocorrência de falência, nova exacerbação ou novo antibiótico foi muito inferior até aos 5 meses.

## COMENTÁRIOS

Está demonstrada a eficácia da terapêutica antibiótica no tratamento das EABC do tipo I e do tipo II de Anthonisen.

É com base nestes critérios que os estudos com antibióticos têm sido realizados comparando a “não inferioridade” (equivalência) clínica e bacteriológica dos mais recentes antibióticos —  $\beta$ -lactâmicos (com inibidores das blactamases), cefalosporinas, macrólidos e quinolonas — relativamente aos mais antigos (ampicilina, tetraciclina e cotrimoxazole).

No entanto, estes estudos têm excluído doentes graves, com comorbilidades, assim como não estudam apenas doentes com DPOC (isto é, com obstrução das vias aéreas), pois incluem doentes de idades mais jovens e ainda sem obstrução.

Este estudo MOSAIC foi desenhado para avaliar a eficácia do tratamento das exacerbações infecciosas (critérios de Anthonisen) em doentes com DPOC (obstrução) de 5 dias com moxifloxacina comparativamente a um regime terapêutico convencional de 7 dias (amoxicilina, cefuroxime ou claritromicina).

Este é o primeiro estudo concebido especificamente para avaliar a efectividade de um antibiótico (moxifloxacina) nas exacerbações infecciosas de doentes com DPOC.

É de lamentar que estes doentes sejam aqui designados de bronquíticos crónicos, o que não é rigoroso, mas parece que os motivos se prendem

com a aprovação pelas entidades reguladoras dos medicamentos.

Outro aspecto também ligado à aprovação por essas entidades prende-se com a demonstração de equivalência clínica de um novo antibiótico, o que ficou demonstrado neste estudo.

Ora, se é equivalente, porquê utilizar o antibiótico mais recente, se os antibióticos mais convencionais atingem taxas de sucesso iguais quando avaliadas aos 7 a 10 dias?

Este é o aspecto fundamental deste estudo, e a utilizar em futuros ensaios, uma vez que fica demonstrado que parâmetros de médio e longo prazos (superiores aos 7 a 10 dias) na DPOC são fundamentais como critérios de avaliação de efectividade clínica de um novo antibiótico nas exacerbações agudas da DPOC.

Aguardam-se os resultados deste estudo no que respeita à qualidade de vida e à fármaco-economia.

Por fim, é de salientar que este estudo contou com a participação de 2 centros portugueses (H. Pulido Valente - Dr.<sup>a</sup> Cecília Nunes, e H. S. João - Dr. João Almeida), o que nem sempre acontece com outros estudos multinacionais no âmbito da DPOC e asma.

- A erradicação bacteriológica, o número de falências e a necessidade de tratamento complementar com antibióticos, o número de exacerbações e tempo até à exacerbação subsequente são parâmetros fundamentais de avaliação no tratamento da DPOC.
- A moxifloxacina foi claramente superior à amoxicilina, cefuroxime e claritromicina nestes parâmetros.

## BIBLIOGRAFIA

Ver editorial no mesmo número do Chest de Miravittles – “No More Equivalence Trials for Antibiotics in Exacerbations of COPD, Please”.

**João Cardoso**, 04.07.15

## MENSAGEM

- O elevado custo que as exacerbações infecciosas na DPOC representam levaram à realização do Estudo MOSAIC, especialmente concebido para avaliar resultados a curto e longo prazos de moxifloxacina no tratamento destas exacerbações em doentes com DPOC.
- Este estudo evidencia claramente que a equivalência clínica de um antibiótico aos 7 a 10 dias é um parâmetro insuficiente de avaliação.