



ATUALIZAÇÃO PARA:

A LEVO- FLOXACINO

COMPARATIVO ENTRE:

750mg e **500mg**
POR 5 DIAS **POR 10 DIAS**

INTRODUÇÃO

O levofloxacino é uma quinolona bactericida que apresenta alta eficácia no tratamento das infecções respiratórias e urinárias¹. Esse fármaco está disponível em duas formulações para administração oral: 500mg e 750mg, para uso único diário. Esta última formulação que pode ser administrada por apenas cinco dias, foi associada a uma atividade bactericida maior e à menor possibilidade de desenvolvimento de resistência^{1,2}.

O levofloxacino é amplamente distribuído pelos tecidos e fluidos após a ingestão (atingindo 99% de biodisponibilidade), e sua concentração frequentemente excede a concentração plasmática em pulmões, epitélio pulmonar, mucosa dos seios paranasais e urina, por isso é bastante eficaz no tratamento de infecções desses sítios³⁻¹¹.

A atividade bactericida do medicamento alcança bactérias gram-positivas, gram-negativas e bactérias atípicas envolvidas nas infecções respiratórias e urinárias, como *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Proteus mirabilis*, com taxas de resistência reduzidas do *S. pneumoniae* ($\leq 1\%$)^{1,12-16}. Além disso, estende-se de forma variável contra *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Pseudomonas aeruginosa*¹⁷; de 88% a 96% dos *S. aureus* são suscetíveis à ação do levofloxacino^{18,19-21}.

EFICÁCIA NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS

Diversos estudos clínicos compararam a eficácia do levofloxacino 750mg/dia por cinco dias com a da formulação 500mg/dia por dez dias. Ficou demonstrado que ambas as prescrições apresentam eficácia semelhante no tratamento das infecções respiratórias^{2,22-26}.

Um estudo com quase 400 pacientes mostrou taxas de sucesso acima de 90% no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade (PAC) com ambas as formulações do levofloxacino, sem que houvesse diferença significativa entre elas². Apesar disso, a análise *post hoc* demonstrou uma resolução mais rápida do escarro purulento ($p = 0,01$) e da febre ($p = 0,001$) no terceiro dia de tratamento com a formulação 750mg²². Entre os patógenos isolados, 99,4% eram sensíveis ao levofloxacino².

Outro estudo, que incluiu pacientes com PAC grave, mostrou um resultado semelhante, com taxas de sucesso clínico semelhantes e superiores a 85% com ambas as formulações do levofloxacino. Também foi observada uma resolução mais rápida da febre ($p = 0,008$) e do escarro ($p = 0,007$) com a formulação 750mg/dia²³.

Em um estudo que incluiu apenas PAC atípica, as taxas de sucesso do tratamento foram muito ele-

vadas com ambas as formulações, sem que fossem percebidas diferenças significativas entre elas (98% com ambas). 31 a 38 dias após o início do tratamento²⁴. Novamente, a resolução da febre foi mais rápida no grupo 750mg/dia (72% *vs.* 53%; $p = 0,03$ no terceiro dia)²⁴. Os resultados foram obtidos em um estudo com pacientes idosos (≥ 65 anos)²⁵.

Ambas as formulações também apresentaram eficácia semelhante no tratamento da sinusite bacteriana aguda. Um estudo randomizado com 780 pacientes mostrou uma taxa de sucesso clínico de 94% no grupo 750mg/dia por cinco dias e de 93% no grupo 500mg/dia por dez dias no tratamento dessa infecção²⁶.

EFICÁCIA NO TRATAMENTO DAS INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO

O levofloxacino também se provou eficaz no tratamento de infecções do trato urinário, com altas taxas de sucesso com a formulação 750mg/dia por cinco dias²⁷.

Um estudo randomizado que incluiu um grande número de pacientes – 782 com infecção do trato urinário (ITU) e 311 com pielonefrite aguda – mostrou que a eficácia do levofloxacino 750mg/dia por cinco dias foi semelhante à do ciprofloxacino por dez dias. Na visita final após o tratamento, as taxas de sucesso

clínico foram de 82,6% no grupo levofloxacino e de 78,5% no grupo ciprofloxacino (intervalo de confiança [IC] 95%: -10,4 a 2,1)²⁷.

▶ ADERÊNCIA TERAPÊUTICA

O uso do levofloxacino 750mg/dia por cinco dias traz como vantagem o potencial maior de aderência terapêutica durante todo o tratamento do que a administração da formulação habitual, de 500mg/dia por dez dias, devido à menor duração do tratamento^{1,26,28,29}.

Comparado com outras quinolonas e mesmo com outras classes de antibióticos que exigem administração em duas doses diárias, o levofloxacino traz aos pacientes a conveniência da dose única diária^{1,26,28,29}, o que lhe dá prioridade como escolha medicamentosa³⁰.

Além disso, o menor tempo de exposição a um antimicrobiano e a maior aderência terapêutica podem impedir a emergência de resistência ao tratamento antibiótico^{24,26}.

Diversos estudos já estabeleceram que o menor número de doses diárias e o menor tempo de tratamento, fatores presentes no combate das infecções respiratórias e urinárias com levofloxacino 750mg/dia por cinco dias, estão associados à maior aderência terapêutica³¹.

▶ SEGURANÇA

Estudos demonstraram que o esquema de tratamento com levofloxacino 750mg/dia por cinco dias não está associado a uma taxa de eventos adversos maior do que a do esquema com 500mg/dia por dez dias (8% *vs.* 7,6%, respectivamente). Apenas cefaleia foi pouco mais frequente no grupo 750mg/dia (0,5% *vs.* 0,1%; $p < 0,05$). O perfil de segurança do levofloxacino 750mg/dia não foi diferente entre pacientes jovens e idosos^{1,17}. Eventos adversos graves foram raros e sua incidência foi semelhante com ambas as formulações (0,2% a 0,4% com 750mg/dia e 0,2% com 500mg/dia)^{27,32}.

▶ CONCLUSÃO

O esquema antibiótico com levofloxacino 750mg/dia por cinco dias tem eficácia elevada e semelhante à do levofloxacino 500mg/dia por dez dias no tratamento de PAC e de infecções respiratórias altas, além de eficácia equivalente à do ciprofloxacino por 10 dias no tratamento de infecções do trato urinário, incluindo a pielonefrite. A apresentação 750mg/dia por cinco dias tem maior potencial para aderência terapêutica e menor potencial para induzir a resistência bacteriana, sendo assim uma boa opção para pacientes com perfil de baixa adesão ao tratamento.

Referências bibliográficas:

- 1 - Anderson VR, Perry CM. Levofloxacin A review of its use as a high-dose, short-course treatment for bacterial infection. *Drugs*. 2008; 68(4):535-65.
- 2 - Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, Smith LG, Tennenberg AM, Khashab MM, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis*. 2003 15;37(6):752-60. Errata em: *Clin Infect Dis*. 2003;37(8): 1147.
- 3 - Croom KF, Goa KL. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. *Drugs*. 2003;63(24):2769-802.
- 4 - Stein G, Schooley S, Nicolau D. Urinary bactericidal activity of levofloxacin (750 mg) against fluoroquinolone-resistant [abstract no. P1533]. *Clin Microbiol Infect*. 2006 Apr 1;12(Suppl. 4).
- 5 - Gottfried MH, Danziger LH, Rodvold KA. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin and ciprofloxacin in healthy adult subjects. *Chest*. 2001;119(4):1114-22.
- 6 - Rodvold KA, Danziger LH, Gottfried MH. Steady-state plasma and bronchopulmonary concentrations of intravenous levofloxacin and azithromycin in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(8):2450-7.
- 7 - Capitano B, Mattoes HM, Shore E, O'Brien A, Braman S, Sutherland C, et al. Steady-state intrapulmonary concentrations of moxifloxacin, levofloxacin and azithromycin in older adults. *Chest*. 2004;125(3):965-73.
- 8 - Conte Jr JE, Golden JA, McIver M, Little E, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacodynamics of high-dose levofloxacin in subjects with chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(5):422-7.
- 9 - Drusano GL, Preston SL, Gottfried MH, Danziger LH, Rodvold KA. Levofloxacin penetration into epithelial lining fluid as determined by population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(2):586-9.
- 10 - Pea F, Marioni G, Pavan F, Staffieri C, Bottin R, Staffieri A, et al. Penetration of levofloxacin into paranasal sinuses mucosa of patients with chronic rhinosinusitis after a single 500 mg oral dose. *Pharmacol Res*. 2007;55(1):38-41.
- 11 - Garraffo R, Lavrut T, Durant J, Héripret L, Sérini MA, Dunais B, et al. In vivo comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin in human neutrophils. *Clin Drug Invest*. 2005;25(10):643-50.
- 12 - Jones RN, Fritsche TR, Sader HS, Stilwell MG. Activity of garenoxacin, an investigational des-F(6)-quinolone, tested against pathogens from community-acquired respiratory tract infections, including those with elevated or resistant-level fluoroquinolone MIC values. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;58(1):9-17.
- 13 - Brown SD, Rybak MJ. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* and *Haemophilus influenzae* collected from patients across the USA, in 2001-2002, as part of the PROTEKT US study. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 54(Suppl 1): 17-15.
- 14 - Doern GV, Brown SD. Antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract pathogens in the USA: data from PROTEKT US 2000-01. *J Infect*. 2004;48 (1):56-65.
- 15 - Karlowitsky JA, Thornsberry C, Jones ME, Evangelista AT, Critchley IA, Sahn DF, et al. Factors associated with relative rates of antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: results from the TRUST surveillance program (1998-2002). *Clin Infect Dis*. 2003;36(8):963-70.
- 16 - Sahn DF, Weaver MK, Flamm RK, Evangelista A, Jones M, Thornsberry C, et al. Rates of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States: results from the TRUST 7 (2002-2003) surveillance study. *Proceedings of 41st Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America*. San Diego (CA): Infectious Diseases Society of America; 2003 Oct 9-12.
- 17 - Levaquin® (levofloxacin tablets, oral solution, injection). [Bula]. Raritan (NJ): Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., 2008.
- 18 - Hubbard MD, Cohen MA, Zurack M, Hanna DL, Skerlos LA, Sulavik MC, et al. In vitro and in vivo activities of PD 0305970 and PD 0326448, new bacterial gyrase/topoisomerase inhibitors with potent antibacterial activities versus multidrug-resistant gram-positive and fastidious organism groups. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(4):1191-201.
- 19 - Gordon KA, Sader HS, Jones RN. Contemporary re-evaluation of the activity and spectrum of grepafloxacin tested against isolates in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003;47(1):377-83.
- 20 - Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Potency and spectrum of garenoxacin tested against an international collection of skin and soft tissue infection pathogens: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1999-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;58(1):19-26.
- 21 - Goff DA, Dowdzicky MJ. Prevalence and regional variation in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the USA and comparative in vitro activity of tigecycline, a glycolylglycine antimicrobial. *J Med Microbiol*. 2007;56(9):1189-95.
- 22 - File Jr TM, Milkovich G, Tennenberg AM, Xiang JX, Khashab MM, Zadekis N. Clinical implications of 750 mg, 5-day levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(9):1473-81.
- 23 - Shorr AF, Khashab MM, Xiang JX, Tennenberg AM, Kahn JB. Levofloxacin 750-mg for 5 days for the treatment of hospitalized fine risk class III/IV community-acquired pneumonia patients. *Respir Med*. 2006;100(12):2129-36.
- 24 - Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB, Zadekis N, Xiang JX, Tennenberg AM. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(4):555-63.
- 25 - Shorr AF, Zadekis N, Xiang JX, Tennenberg AM, Wes Ely E. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged ≥ 65 years with community-acquired pneumonia. *Clin Ther*. 2005;27(8):1251-9.
- 26 - Poole M, Anon J, Paglia M, Xiang J, Khashab M, Kahn J. A trial of high-dose, short course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(1):10-7.
- 27 - Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750mg once-daily for 5 days with ciprofloxacin 400/500mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology*. 2008;71:17-22.
- 28 - Noreddin AM, Elkhatib WF, Cunnion KM, Zhanel GG. Cumulative clinical experience from over a decade of use of levofloxacin in community-acquired pneumonia: critical appraisal and role in therapy. *Drug Healthc Patient Saf*. 2011;3:59-68.
- 29 - Chiang CH. Levofloxacin for the treatment of respiratory tract infections based on treatment guidelines. *ARTRSV*. 2006;5:44-51.
- 30 - Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik F, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7º Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107(3 Supl.3):1-83.
- 31 - Jing Jin, Grant Edward Sklar, Vernon Min Sen Oh, Shu Chuen Li. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(1):269-86.
- 32 - Khashab MM, Xiang J, Kahn JB. Comparison of the adverse event profiles of levofloxacin 500 mg and 750 mg in clinical trials for the treatment of respiratory infections. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1997-2006.