

ATUALIZAÇÃO  
**A LEVO-  
FLOXACINO**  
750mg

# A eficácia do tratamento breve com **A LEVOFLOXACINO** 750mg

A levofloxacino é uma quinolona com propriedades bactericidas dependentes da concentração e com eficácia comprovada no tratamento de infecções respiratórias e urinárias<sup>1</sup>. Recentemente, foi desenvolvido um esquema de tratamento com dose mais alta – 750mg – para uso por menor tempo, cujo objetivo é aumentar a atividade bactericida e diminuir a possibilidade de resistência<sup>1,2</sup>.

A levofloxacino 750mg é rapidamente absorvida após a ingestão oral. O tempo decorrente até atingir a concentração máxima, de 7,1mg/L, é de 1,9 hora, e a meia-vida plasmática de eliminação é de 7,7 horas após uma dose<sup>3</sup>. A levofloxacino é eliminada principalmente por via renal, por isso é necessário um ajuste de dose se houver insuficiência renal (750mg a cada 48 horas, se *clearance* de creatinina estiver entre 20 e 49mL/min, e 750mg de dose inicial, seguidos de 500mg a cada 48 horas, se *clearance* for < 20mL/min ou para paciente em diálise)<sup>3-6</sup>.

A levofloxacino é amplamente distribuída nos tecidos e fluidos após sua administração, e a concentração em locais como pulmão, epitélio pulmonar, macrófagos alveolares, leucócitos polimorfonucleares, muco-

sa dos seios paranasais e na urina frequentemente excede a concentração plasmática<sup>7-15</sup>.

A levofloxacino apresenta ampla atividade contra bactérias gram-positivas, gram-negativas e bactérias atípicas envolvidas nas infecções respiratórias e urinárias. Tem boa atividade contra *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*. A porcentagem de *E. coli* suscetíveis à levofloxacino é de 80% a 95%<sup>1,4,16-21</sup>. Embora a resistência antibiótica do *S. pneumoniae* tenha se tornado um problema de saúde, as taxas de resistência à levofloxacino são  $\leq 1\%$ <sup>1,4,16,17,23,24</sup>.

A levofloxacino apresenta ainda atividade variável contra *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Pseudomonas aeruginosa*<sup>5</sup>. Estima-se que entre 88% e 96% dos *S. aureus* sensíveis a oxacilina sejam suscetíveis à ação da levofloxacino, enquanto uma parcela de 18% a 23% daqueles resistentes a metilina assim se classificam<sup>18,25-27</sup>.

## ESTUDOS CLÍNICOS

Dunbar e cols. realizaram um estudo de não inferioridade para comparar o tratamento com a levofloxacino 750mg/dia por cinco dias com a dose de 500mg/dia por dez dias em 390 pacientes adultos com pneumonia adquirida na comunidade (PAC)<sup>2</sup>.

Ambos os tratamentos apresentaram taxa de sucesso acima de 90%, sem diferenças significativas entre eles, o que confirmou a não inferioridade do tratamento por cinco dias com 750mg/dia. Os resultados foram semelhantes quando considerada apenas a PAC por bactérias atípicas. De forma importante, dos 158 patógenos isolados no estudo, 99,4% eram suscetíveis à levofloxacino<sup>2</sup>.

Uma análise *post hoc* demonstrou que a dose de 750mg/dia atinge resolução mais rápida da febre (85% vs. 70%;  $p = 0,001$ ) e do escarro purulento (59% vs. 45%;  $p = 0,01$ ) no dia 3 do que o tratamento convencional com 500mg/dia<sup>28</sup>.

A levofloxacino 750mg/dia apresenta taxa de sucesso de 95% no tratamento da PAC causada por bactérias atípicas (semelhante à da dose de 500mg/dia, de 96%)<sup>29</sup>. A taxa de sucesso avaliada após 31-38 dias foi de 98% para ambas as doses<sup>29</sup>. Nestes pacientes, a taxa de resolução da febre no terceiro dia foi significativamente maior com o uso de 750mg/dia do que com 500mg/dia (72% vs. 53%;  $p = 0,03$ )<sup>29</sup>. Altas taxas de sucesso clínico (86%-94%) também foram observadas em pacientes idosos com PAC que fizeram uso de levofloxacino 750mg/dia<sup>30</sup>.

A levofloxacino 750mg/dia também se mostrou eficaz e não inferior à dose de 500mg/dia em pacientes com PAC grave, com taxas de sucesso clínico > 85%. Nos pacientes com patógenos identificados, as taxas de erradicação microbiológica foram de 88% para bactérias típicas e 90% para as atípicas<sup>31</sup>. Nesses pacientes também foram observadas maiores taxas de resolução da febre ( $p = 0,008$ ) e do escarro purulento ( $p = 0,007$ ) com a dose de 750mg/dia<sup>31</sup>.

Um estudo randomizado e prospectivo recente demonstrou que a levofloxacino 750mg/dia por cinco dias foi associada a altas taxas de sucesso clínico (94,5%) no tratamento da PAC, resultado semelhante ao alcançado com

a ceftriaxona + azitromicina, seguidas de cefpodoxima (84%). Também não houve diferença quanto às taxas de erradicação microbiológica<sup>32</sup>.

O tratamento com levofloxacino 750mg/dia por cinco dias também se mostrou eficaz contra a sinusite bacteriana aguda. Um estudo randomizado comparou esse esquema de tratamento com a dose de 500mg/dia por dez dias em 780 pacientes com sinusite bacteriana aguda<sup>33</sup>. As taxas de sucesso clínico na sinusite bacteriana causada pelos patógenos habituais (*E. aerogenes*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* e *S. pyogenes*) foram semelhantes nos dois grupos, de 71% a 100% com o esquema 750mg/dia e de 50% a 100% com o esquema 500mg/dia<sup>33</sup>. Em visitas feitas de 35 a 45 dias após o início do tratamento, observou-se que a taxa de sucesso clínico foi de 94% no grupo 750mg e de 93% no grupo 500mg<sup>33</sup>.

Devido ao seu amplo espectro antibacteriano, a levofloxacino também é utilizada no tratamento de infecções do trato urinário (ITUs). Um estudo randomizado incluiu mais de 1.000 pacientes com ITU complicada ou pielonefrite em tratamento hospitalar ou ambulatorial para receber levofloxacino 750mg/dia por cinco dias ou ciprofloxacino 400 ou 500mg em duas doses diárias por dez dias<sup>34,35</sup>. As taxas de erradicação microbiológica globais foram semelhantes nos dois grupos (88% vs. 87% com levofloxacino e ciprofloxacino, respectivamente)<sup>34</sup>.

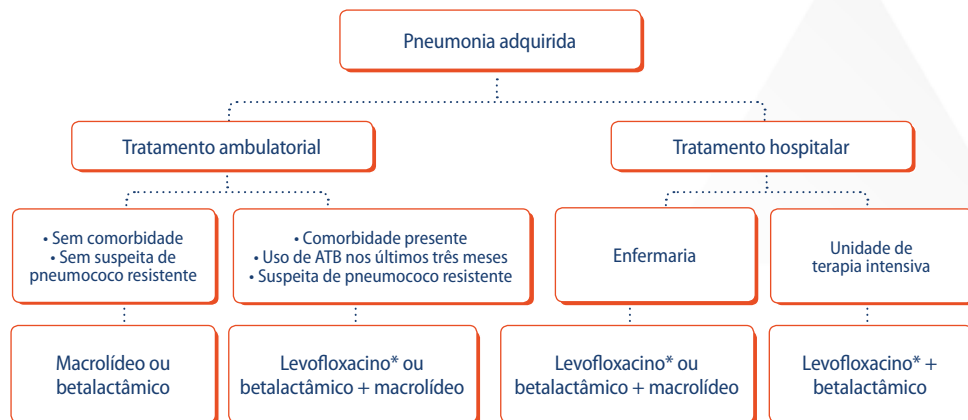
O esquema de tratamento com levofloxacino 750mg/dia apresenta taxa de eventos adversos semelhante à do tratamento com 500mg/dia (8% vs. 7,6%, respectivamente). Apenas cefaleia foi mais frequente no grupo 750mg/dia (0,5% vs. 0,1%;  $p < 0,05$ ), enquanto sintomas como náusea e diarreia foram relatados por mais de 1% dos pacientes (82). O perfil de segurança da levofloxacino 750mg/dia não foi diferente entre pacientes jovens e idosos<sup>1,5</sup>.

Eventos adversos graves relacionados ao fármaco ocorreram em 0,2% a 0,4% dos pacientes em uso de levofloxacino 750mg/dia (e em 0,2% dos pacientes em uso de 500mg/dia)<sup>34,36</sup>.

# Diretrizes de tratamento da pneumonia adquirida na comunidade

Em geral, as diretrizes

recomendam o uso de uma quinolona respiratória (como a levofloxacino 750mg/dia por cinco dias) no tratamento da PAC acompanhada ambulatorialmente e associada a comorbidades<sup>37</sup>. As diretrizes norte-americanas ainda recomendam utilizar quinolona respiratória também em pacientes sem comorbidades em locais com altas taxas de *S. pneumoniae* resistente a macrolídeos<sup>38</sup> (Figura 1). A escolha do tratamento ambulatorial ou hospitalar foi feita pelo **Pneumonia Severity Index**<sup>39</sup> ou pelo **CURB65**<sup>40</sup>.



ATB: antibiótico. \* Levofloxacino 750mg/dia

**Figura 1.** (Adaptada) Algoritmo de tratamento da pneumonia adquirida na comunidade<sup>37,38</sup>.

PNEUMONIA SEVERITY INDEX			
Fatores demográficos		Achados laboratoriais e radiológicos	
<b>Idade</b>		pH < 7,35	+30
Homens	1 ponto/ano de idade	Ureia > 65mg/dL	+20
Mulheres	Idade -10	Sódio < 130mEq/L	+20
Procedentes de asilos	Idade +10	Glicose > 205mg/dL	+10
		Hematócrito < 30%	+10
		PO <sub>2</sub> < 60mmHg	+10
		Derrame Pleural	+10
Comorbidades		Exame físico	
Neoplasia	+30	Alteração do estado mental	+20
Doença hepática	+10	Frequência respiratória > 30ciclos/min	+20
ICC	+10	PA sistólica < 90mmHg	+20
Doença Cerebrovascular	+10	Temperatura < 35°C ou > 40° C	+15
Doença renal	+10	Pulso ≥ 125 bpm	+10
<b>Pontuação ≤ 70:</b> tratamento ambulatorial • <b>Pontuação entre 71 e 90:</b> tratamento ambulatorial ou hospitalar • <b>Pontuação &gt; 90:</b> tratamento hospitalar			

CURB65			
Um ponto para cada item:			
<b>C</b> onfusão mental	<b>U</b> reia > 50mg/dl	<b>R</b> espiratória ≥ 30rpm	<b>B</b> - Pressão arterial sistólica (Blood Pressure) < 90mmHg ou diastólica ≤ 60mmHg
			Idade ≥ 65 anos
<b>Pontuação 0-1:</b> tratamento ambulatorial • <b>Pontuação 2:</b> considerar tratamento hospitalar • <b>Pontuação ≥ 3:</b> tratamento hospitalar			

## CONCLUSÃO

A levofloxacino na dose de 750mg/dia durante cinco dias é uma terapia eficaz e bem tolerada em pacientes com infecções pulmonares, sinusites e infecções do trato urinário. O tratamento por cinco dias em doses mais elevadas (750mg por 5 dias) apresentam eficácia semelhante ao tratamento por 10 dias com a dose de 500mg/dia, porém, o tratamento em cinco dias tem como principal vantagem a maior aderência terapêutica pelos pacientes<sup>1</sup>.

**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): 535-565. 2. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm [published erratum appears in *Clin Infect Dis* 2003;37(8): 1147]. *Clin Infect Dis* 2003 15;37(6):752-60. 3. Chien SC, Wong FA, Fowler CL, et al. Double-blind evaluation of the safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750-milligram and 1-gram doses of levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42 (4):885-8. 4. Jones RN, Fritsche TR, Sader HS, et al. Activity of garenoxacin, an investigational des-(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. 5. Levaquin® (levofloxacin tablets, oral solution, injection): US prescribing information. Raritan (NJ): Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., 2008. 6. Chow AT, Fowler C, Williams RR, et al. Safety and pharmacokinetics of multiple 750-milligram doses of intravenous levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(7):2122-5. 7. 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. 8. Stein G, Schooley S, Nicolau D. Urinary bactericidal activity of levofloxacin (750 mg) against fluoroquinolone-resistant *lab* strain no. P1533]. *Clin Microbiol Infect* 2006 Apr 1; 12 (Suppl. 4). 9. 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. 10. 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. 11. Capitano B, Mattoes HM, Shore E, et al. Steady-state intrapulmonary concentrations of moxifloxacin, levofloxacin and azithromycin in older adults. *Chest* 2004;125(3):965-73. 12. Conte Jr JE, Golden JA, McVey M, et al. 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. 13. Drusano GL, Preston SL, Gottfried MH, et al. Levofloxacin penetration into epithelial lining fluid as determined by population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(2):586-9. 14. Pea F, Marioni G, Pavan F, 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. 15. Garrafio R, Lavrut T, Durant J, et al. In vivo comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin in human neutrophils. *Clin Drug Invest* 2005;25(10):643-50. 16. 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 PROTECT US study. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54 Suppl. 1: 17-15. 17. Doern GV, Brown SD. Antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract pathogens in the USA: data from PROTECT US 2000-01. *J Infect* 2004; 48 (1):56-65. 18. Huband MD, Cohen MA, Zurack M, 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. Bouchillon S, Hackel M, Johnson J, et al. The carbapenem PZ-601 (SMP-601) has potent in vitro Gram-positive, Gram-negative and anaerobic bacterial activity (poster F1-343). 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2007 Sep 17-20; Chicago (IL). 20. Jones RN, Sader HS, Beach ML. Contemporary in vitro spectrum of activity summary for antimicrobial agents tested against 18 569 strains non-fermentative Gram-negative bacilli isolated in the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2001). *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(6):551-6. 21. Critchley IA, Jones ME, Heinz PD, et al. In vitro activity of levofloxacin against contemporary clinical isolates of *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* from North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002;8(4):214-21. 22. Hoban D, Waites K, Felmingham D. Antimicrobial susceptibility of community-acquired respiratory tract pathogens in North America in 1999-2000: findings of the PROTECT surveillance study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45(4):251-9. 23. Karlovsky JA, Thorsberry C, Jones ME, 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. 24. Sahn DF, Weaver MK, Flamm RK, 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 [abstract no. 201 plus poster]. 41st Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; 2003 Oct 9-12; San Diego (CA). 25. 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. 26. 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. 27. Goff DA, Dowzicky MJ. Prevalence and regional variation in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the USA and comparative in vitro activity of tigecycline, a glycolycine antimicrobial. *J Med Microbiol* 2007;56(9):1189-95. 28. File Jr JM, Milkovich G, Tennenberg AM, et al. Clinical implications of 750 mg, 5-day levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Curr Med Res Opin* 2004;20(9):1473-81. 29. Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB, et al. 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. 30. Shorr AF, Zadekis N, Xiang JX, et al. 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. 31. Shorr AF, Khashab MM, Xiang JX, et al. 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. 32. Lee JH, Kim SW, Kim JH, Ryu YJ, Chang JH. High-dose levofloxacin in community-acquired pneumonia: a randomized, open-label study. *Clin Drug Invest*. 2012;32(9):569-76. 33. Poole M, Anon J, Paglia M, et al. A trial of high-dose, short course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134(1):10-7. 34. Peterson J, Kaul S, Khashab M, et al. 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. 35. Klausner HA, Brown P, Peterson J, et al. A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin 400 mg and/or 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis. *Curr Med Res Opin* 2007;22(11):2637-45. 36. 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. 37. Correa RA, Lundgren FLC, Pereira-Silva JL. Diretrizes brasileiras para pneumonia adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes - 2009. *J Bras Pneumol*. 2009;35(6):574-601. 38. IDSA/ATS Guidelines for CAP in Adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:527-72. 39. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336(4):243-50. 40. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GJ, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-82.