

FFUC FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA



**Avaliação da conformidade de prescrição de
antibióticos em doentes com pneumonia adquirida na
comunidade face às directrizes da Sociedade
Portuguesa de Pneumologia**
Protocolos de antibioterapia a adoptar

Miguel Filipe Machado de Mendonça

Mestrado em Farmacologia Aplicada

2013

FFUC FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA



**Avaliação da conformidade de prescrição de
antibióticos em doentes com pneumonia adquirida na
comunidade face às directrizes da Sociedade
Portuguesa de Pneumologia**
Protocolos de antibioterapia a adoptar

Dissertação de Mestrado em Farmacologia Aplicada

Miguel Filipe Machado de Mendonça
Orientadora: Professora Doutora Ana Cristina Costa Ribeiro Rama

2013

“Quando for óbvio que as metas não podem ser alcançadas, não ajuste as metas, ajuste as etapas de acção.”

Confúcio

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Doutora Ana Cristina Rama, que, apesar da distância, aceitou este desafio, por toda a disponibilidade e apoio para me orientar neste trabalho.

Aos meus pais, por todo o amor que manifestaram, sacrifícios por que passaram, pelo apoio incondicional, pela palavra amiga e incentivo nos momentos mais difíceis. Acreditaram sempre em mim.

Aos meus sogros, pela disponibilidade desinteressada que demonstraram sempre que solicitados.

À minha esposa, Dina Bela, o meu porto de abrigo, por todo o carinho, atenção e pela paciência nos momentos em que mais precisei e que esteve sempre presente nas minhas ausências.

À minha Sara, minha Inês e ao meu André que são a minha alegria de todos os dias. Um sorriso de qualquer um deles basta para ultrapassar qualquer desânimo e descrença. É por eles que nunca desisti.

Ao meu colega e amigo, Paulo, pelo apoio e amizade demonstrado.

Aos meus amigos e compadres, Ana Isabel e Reinaldo, pela amizade e por toda a ajuda que disponibilizaram à minha família nas minhas ausências.

RESUMO

Avaliação da conformidade de prescrição de antibióticos em doentes com pneumonia adquirida na comunidade face às directrizes da Sociedade Portuguesa de Pneumologia

Miguel Filipe Machado de Mendonça

A pneumonia continua a ser umas das patologias respiratórias mais relevantes com uma taxa crescente de internamento desde 2002 e representa a primeira causa de morte em Portugal. Foram elaboradas orientações clínicas para o tratamento de pneumonia pelas sociedades científicas internacionais e em Portugal pela Sociedade Portuguesa de Pneumologia, tendo em conta a prevalência dos agentes patogénicos. Com este estudo pretendeu-se avaliar a conformidade de prescrições a doentes internados com diagnóstico de pneumonia de acordo com as orientações clínicas nacionais bem como o custo da antibioterapia. Foram estudados 50 doentes internados no serviço de Medicina do Hospital da Horta entre Janeiro 2012 e Dezembro de 2012. Consoante o tipo de pneumonia diagnosticado foi adoptado tratamento em monoterapia ou antibioterapia combinada. O maior número de internamentos situou-se na faixa etária de mais de 80 anos e o tempo mínimo de internamento foi de 3 dias e o máximo de 58 dias. A amoxicilina+ácido clavulânico foi o antibiótico mais prescrito tanto em monoterapia como em terapia combinada. O tempo mínimo de tratamento, com evolução clínica favorável, em monoterapia foi de 3 dias e o máximo de 14 dias, e em terapia combinada, o tempo mínimo de tratamento foi de 5 dias e a máximo de 26 dias. Em monoterapia, apenas 4 doentes efectuaram a mudança da via de administração endovenosa para a via oral, enquanto em terapia combinada foram 9 doentes. Não houve conformidade nas prescrições, sobretudo em monoterapia, e na escolha da via de administração para início de antibioterapia. Todavia, verificou-se que a duração média do tratamento está em conformidade com as linhas orientadoras da SPP. Após análise dos dados relativos a este estudo retrospectivo, propõem-se medidas que visam racionalizar a antibioterapia no doente diagnosticado com PAC. Os resultados identificaram a necessidade de elaborar linhas orientadoras de tratamento adoptadas à realidade local, de modo a melhorar os resultados clínicos, a evitar o aumento de tempo de internamento e também com a perspectiva da minimização de custos com antibióticos.

Palavras-chave: Pneumonia adquirida na comunidade, pneumonia de aspiração, pneumonia nosocomial, orientações clínicas, antibioterapia, custos.

ABSTRACT

Evaluation of the compliance of the antibiotic therapy prescribed to patients with community-acquired pneumonia according to the Portuguese Society of Pulmonology clinical guidelines

Miguel Filipe Machado de Mendonça

Pneumonia continues to be one of the most relevant respiratory infections with an increasing rate of hospitalization since 2002 and represents the first cause of death in Portugal. Clinical practice guidelines (CPG) have been published by scientific societies such as the American Thoracic Society, British Thoracic Society and in Portugal by the Portuguese Society of Pulmology (SPP) considering the etiologic agents. This study was conducted to evaluate the compliance of the antibiotic therapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia (CAP) with the CPG issued by the SPP and to evaluate the costs of the antibiotic therapy. A retrospective study was conducted in 50 patients with CAP admitted in the Internal Medicine Department of Hospital da Horta between January 2012 and December 2012. Monotherapy or combination therapy was assigned according to the diagnosis of pneumonia. Higher rate of hospitalization was among patients over 80 years old. The minimum length of stay was 3 days with a maximum of 58 days. Amoxicillin-clavulanate was the antibiotic most prescribed in both combination and monotherapy. The minimum duration of treatment was 3 days and a maximum of 14 days among patients assigned to monotherapy and a minimum of 5 days to a maximum of 26 days in combination therapy with good clinical outcomes. In the monotherapy group only 4 patients switched from intravenous to oral antibiotics and only 9 patients in the combination therapy group. Overall the antibiotic therapy prescribed wasn't compliant with the CPG, although the average duration of the therapy met the CPG. After the analysis of the related data from this study, recommendations were made in order to minimize the costs of antibiotic therapy in patients with CAP. This retrospective study endorses the need to elaborate clinical guidelines based on local reality in order to achieve better outcomes avoiding long term hospitalization, as well as, on the perspective of costs minimization.

Keywords: Community-Acquired Pneumonia, Aspiration Pneumonia, Nosocomial Pneumonia, clinical guidelines, antibiotic therapy, cost minimization.

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO	2
a) Pneumonia adquirida na comunidade - PAC	2
b) Pneumonia de aspiração - Pasp	10
c) Pneumonia Nosocomial - PN.....	11
Ø ATC - Anatomical Therapeutical Chemical Classification.....	14
II. MATERIAL E MÉTODOS.....	16
III. RESULTADOS.....	20
Parte I – Estudo retrospectivo dos doentes com diagnóstico de pneumonia internados no serviço de Medicina.....	20
A. Caracterização por classe antibiótica dos doentes tratados em monoterapia.....	25
Ø Beta-lactâmico+inibidor beta-lactamase	25
Ø Cefalosporinas de 2ª e 3ª geração.....	28
Ø Quinolonas	30
Ø Beta-lactâmico anti-pseudomonas.....	31
B. Caracterização por classe antibiótica dos doentes tratados com antibioterapia combinada	34
Ø Beta-lactâmico+inibidor beta-lactamase + Macrólido	34
Ø Cefalosporina 3ª geração + Macrólido.....	40
Ø Aminoglicosídeo + Beta-lactâmico anti-pseudomonas.....	41
Ø Beta-lactâmico+inibidor beta-lactamase	43
Ø Cefalosporina de 3ª geração.....	44
Ø Beta-lactâmico anti-pseudomonas.....	44
Ø Fluoroquinolona	44
Parte II – Medidas para melhoria de resultados clínicos e elaboração de protocolos.....	48
IV. DISCUSSÃO	54
V. CONCLUSÃO	68
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Abordagem terapêutica ao doente com suspeita de PN.....	13
Figura 2. Esquema terapêutico adoptado a cada doente em monoterapia com amoxicilina+ácido clavulânico.....	27
Figura 3. Esquema terapêutico dos doentes tratados em monoterapia com cefalosporina.....	29
Figura 4. Evolução da antibioterapia do doente B tratado com quinolona.....	30
Figura 5. Esquema terapêutico dos doentes tratados com piperacilina+tazobactam.....	32
Figura 6. Esquema terapêutico para doentes em terapia combinada.....	35
Figura 6a. Alterações terapêuticas introduzidas no doente.....	36
Figura 6b. Alterações terapêuticas introduzidas no doente D.....	36
Figura 7. Esquema terapêutico dos doentes apenas com via de administração endovenosa.....	37
Figura 8. Doentes que efectuaram a mudança da via de administração para oral.....	39
Figura 9. Esquema terapêutico dos doentes em antibioterapia combinada.....	40
Figura 10. Esquemas terapêuticos de doentes com antibioterapia com amoxicilina+ácido clavulânico.....	43
Figura 11. Evolução do doente internado com diagnóstico de PN.....	47
Figura 12. Comparação de custos associados ao tratamento com cefalosporinas.....	60
Figura 13. Alterações de antibioterapia do doente durante o internamento.....	63
Figura 14. Custo total de dois doentes que cumpriram a antibioterapia exclusivamente pela via de administração endovenosa.....	64
Figura A. Algoritmo e sistema de pontuação de PSI do estudo PORT.....	70
Figura B. Esquema de pontuação segundo escala CRB-65 para doentes provenientes de ambulatório.....	71
Figura C. Abordagem ao doente com suspeita de PAC nas primeiras 4 horas.....	72

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribuição dos doentes por cada mês do ano 2012.....	20
Gráfico 2. Distribuição dos internamentos por faixa etária.....	21
Gráfico 3 Distribuição por motivo de internamento	21
Gráfico 4. Comorbilidades mais frequentes dos doentes estudados.....	22
Gráfico 5 Prevalência dos factores de risco nos doentes estudados.....	23
Gráfico 6. Microorganismos identificados em culturas positivas	23
Gráfico 7. Microorganismos identificados nas colheitas de expectoração positivas.....	24
Gráfico 8 Distribuição da antibioterapia por doente	24
Gráfico 9 Distribuição dos doentes por classe antibiótica.....	25
Gráfico 10. Distribuição dos doentes com PAC tratados em regime de monoterapia	33
Gráfico 11. Distribuição dos doentes com terapia combinada pelos protocolos propostos para o tratamento da PAC	34
Gráfico 12. Estatística dos doentes com PAC em terapia combinada	42
Gráfico 13 Distribuição dos doentes com Pasp por protocolos terapêuticos.....	42
Gráfico 14. Distribuição dos antecedentes pessoais e co-morbilidades encontrados nos doentes com diagnóstico	45

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1. Factores modificadores que aumentam o risco de infecção por microorganismos específicos.....	4
Quadro 2. Factores a considerar na escolha da via de administração mais adequada para o doente internado.	5
Quadro 3. Regime terapêutico específico direccionado ao agente bacteriano identificado.	8
Quadro 4. Exemplo de classificação ATC da metformina.....	14
Quadro 5. Preço médio unitário de antibióticos.....	18
Quadro 6. Protocolo terapêutico para PAC pouco ou moderadamente severa	49
Quadro 7. Protocolo terapêutico para PAC grave.....	50
Quadro 8. Prevalência dos microorganismos segundo o local de tratamento.....	57
Quadro 9. Comparação de custos de diferentes protocolos terapêutico para o mesmo doente.....	60

ABREVIATURAS

AM-CL – Amoxicilina+Ácido Clavulânico

ATB – Antibioterapia

ATC- *Anatomical Therapeutical Chemical Classification*

ATS – *American Thoracic Society*

AVC – Acidente Vascular Cerebral

bid ou 2id– duas vezes ao dia

BUN – *Blood Urea Nitrogen*

CA-MRSA - *Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus*

CIP – Ciprofloxacina

CLARITRO – Claritromicina

DMt2 – Diabetes Mellitus tipo 2

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

ERS – *European Respiratory Society*

FA – Fibrilhação Auricular

FHNM – Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento

FR – Frequência Respiratória

HTA – Hipertensão Arterial

ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva

id – uma vez ao dia

IV – Intravenoso

MRSA - *Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus*

NCOP – Não Codificável em Outra Parte

PA – Pressão Arterial

PAC – Pneumonia Adquirida na Comunidade

Pasp – Pneumonia de Aspiração

per os – via oral

PIP-TZB – Piperacilina+Tazobactam

PN – Pneumonia Nosocomial

PSI – *Pneumonia Severity Index*

R – Resistente

SAM – Sistema de Apoio ao Médico

SPP – Sociedade Portuguesa de Pneumologia

tid ou 3id – três vezes ao dia

TMP-SMX – Trimetoprim+Sulfametoxazol

TSA – Teste de Sensibilidade Antimicrobiana

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

VANCO – Vancomicina

INTRODUÇÃO.

I. INTRODUÇÃO

Pneumonia é uma infecção do parênquima pulmonar causada por bactérias ou vírus e é caracterizada por consolidação das zonas afectadas na qual os alvéolos são ocupados por exsudato, células inflamatórias ou glóbulos brancos, revelados no raio-X como zonas opacas do pulmão que normalmente são claras (translúcidas) ^(1,2,3).

Esta patologia pode manifestar-se por diversas formas e por isso não pode ser tratada como uma doença isolada mas um como um grupo de infecções específicas, cada uma delas com epidemiologia, patogenia, apresentação clínica e evolução clínica distintas. Pode caracterizar-se por uma patologia pouco grave com evolução favorável ou pode evoluir para uma forma grave e potencialmente fatal^{2,3,4)}.

A identificação do microorganismo causador da patologia é essencial para a decisão da terapêutica antimicrobiana que, numa primeira abordagem, é de uma forma empírica. Esta abordagem tem em consideração alguns aspectos, tais como: a apresentação clínica, o quadro em que a infecção foi adquirida ou a coloração da expectoração^(3,4). A adopção de uma terapêutica mais direccionada apenas acontece após a identificação do microorganismo causador da patologia.

A pneumonia pode ser classificada consoante o local ou forma como foi adquirida:

a) **Pneumonia adquirida na comunidade - PAC**

Causada sobretudo por microorganismos mais frequentemente encontrados fora do meio hospitalar, tais como: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis* ou *Staphylococcus aureus*. De salientar que os microorganismos *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetti* e bactérias do género *Legionella* são considerados microorganismos do tipo atípico (inserido no conceito de pneumonia atípica não consensual pelas diferentes sociedades científicas) pois apresentam crescimento intracelular, dificuldade de diagnóstico pelos meios complementares mais habituais e ausência de sensibilidade aos antibióticos beta-lactâmicos^(5,6,7).

A radiografia é um meio útil de diagnóstico pois permite confirmar a presença de infiltrados característicos da pneumonia, através da opacidade. Permite ainda diferenciar uma pneumonia viral de uma pneumonia bacteriana^(5,6,8).

A colheita da expectoração com a respectiva cultura para a identificação do microorganismo é o método utilizado mais comum mas não consensual^(5,6), no entanto é pouco fiável pela elevada probabilidade de contaminação da flora habitualmente residente na zona orofaríngea ou pela pouca quantidade de expectoração produzida sobretudo pelos mais idosos. As hemoculturas são úteis na medida em que para algumas bactérias típicas se associam a hemoculturas positivas^(8,9). Em casos mais graves, como a falta de melhoria clínica após a instituição de antibioterapia adequada, recorre-se a uma técnica de colheita, a broncofibroscopia, no qual se colhe o lavado broncoalveolar que, sendo livre de contaminação pela flora orofaríngea, torna-se adequada para a identificação da bactéria por microscopia ou por meio de cultura, tendo a desvantagem de ser considerado um método invasivo^(8,9).

Os sintomas mais comuns que podem ajudar a caracterizar a PAC incluem: infecção aguda do tracto respiratório inferior (tosse com ou sem expectoração, dor torácica, falta de ar), hipertermia, calafrios, tremores, sudorese, mialgias e auscultação atípica (sibilos, roncos, crepitações, ferveores)^(8,9).

A decisão de internamento é baseada em factores clínicos, não clínicos e observacionais aquando da entrada do doente suspeito de PAC nas Urgências podendo ainda utilizar-se modelos preditivos de mortalidade propostos pelas sociedades científicas, tais como, *Pneumonia Severity Index* (PSI)^(10,11) no qual os doentes são estratificados em cinco níveis de risco após pontuação com base em factores demográficos, presença de comorbilidades e achado de exame objectivo (Anexo I, Figura A) ou o CURB-65^(5,10) (Anexo I, Figura B e Figura C) que avalia a confusão mental, o valor da ureia (BUN), a frequência respiratória (FR), a pressão arterial (PA) e a idade >65 anos. Cada item equivale a um ponto e consoante o total obtido prevê-se a mortalidade bem como a orientação da antibioterapia.

A antibioterapia deve ser instituída o mais precocemente possível^(5,6,8,9,12) tendo em conta a gravidade da pneumonia e a presença de factores modificadores⁽⁹⁾ apresentados no Quadro I.

Quadro I. Factores modificadores que aumentam o risco de infecção por microorganismos específicos. (Adaptado de “Recomendações da Abordagem Diagnóstica e Terapêutica da Pneumonia da Comunidade em Adultos Imunocompetentes – Sociedade Portuguesa de Pneumologia)

Pneumococcus resistente a antibióticos	Bacilos entéricos Gram negativos	Pseudomonas aeruginosa
Idade >65 anos	residência em lar/casa de repouso	doença estrutural pulmonar (bronquiectasias)
terapêutica com beta-lactâmicos nos três meses anteriores	doença cardíaca ou pulmonar associada	corticoterapia (>10mg prednisolona/dia)
alcoolismo	co-morbilidades médicas múltiplas	antibioterapia de largo espectro > 7dias no mês anterior
doença imunossupressora	antibioterapia recente < 3 meses	malnutrição
co-morbilidades médicas múltiplas		DPOC grave
contacto com crianças em centro de dia		

A escolha do regime terapêutico que mais se adapte a cada doente internado deve ter em consideração vários factores tais como:

- a. prevalência do microorganismo;
- b. padrões de resistência antibiótica;
- c. comodidade posológica;
- d. frequência e gravidade dos efeitos adversos;
- e. custo da medicação;
- f. hábitos e experiência de prescrição.

A via parentérica é a via de eleição para o início da antibioterapia para os doentes internados, no entanto, poderá ser válida a via oral para o início da antibioterapia sempre que seja possível, e desde que cada doente seja correctamente avaliado cada doente internado obedecendo a determinados critérios^(5,6) constantes no Quadro 2.

Quadro 2. Factores a considerar na escolha da via de administração mais adequada para o doente internado.

Via parentérica	Via oral
Elevada gravidade da pneumonia	Pneumonia não severa
Alteração do estado de consciência	Doente colaborante
Compromisso do reflexo de deglutição	Sem disfunção na deglutição
Alterações anatómicas e/ou funcionais de malabsorção	

Actualmente existem um conjunto de orientações terapêuticas elaborados pelas várias sociedades científicas sendo as mais conhecidas as orientações da *American Thoracic Society* (ATS), *British Thoracic Society* (BTS) e da *European Respiratory Society* (ERS) que se resumem de seguida:

➤ *American Thoracic Society* (ATS)

- Em internamento:
 - Fluoroquinolona respiratória
 - ou
 - Beta-lactâmico + macrólido
- Para infecções por *Pseudomonas aeruginosa*
 - Beta-lactâmico antipseudomonas
 - ou
 - Beta-lactâmico + aminoglicosídeo e azitromicina ou fluoroquinolona
- Em presença de CA-MRSA
 - Vancomicina ou linezolid

➤ *British Thoracic Society* (BTS), consoante pontuação CURB65 em internamento

- Gravidade reduzida
 - Amoxicilina 500mg 3id
 - ou (tratamento alternativo)
 - doxicilina 200mg , dose de carga passando a 100mg
 - ou
 - claritromicina 500mg 2id. Caso a via oral não esteja disponível opta-se pela mesma escolha terapêutica por via endovenosa

- Gravidade moderada
 - Amoxicilina 500mg a 1g bid + claritromicina 500mg oral. Para a via endovenosa, o mesmo esquema terapêutico.
ou (tratamento alternativo)
 - doxiciclina 200mg dose de carga passando a 100mg
ou
 - levofloxacina 500mg id ou moxifloxacina 400mg id

- Gravidade severa
 - Amoxicilina+Acido Clavulânico 1.2g IV, tid + claritromicina 500mg IV, bid. Em casos de suspeita de infecção por Legionella associa-se a levofloxacina.
ou (tratamento alternativo)
 - benzilpenicilina + levofloxacina 500mg ou ciprofloxacina 400mg IV
ou
 - cefuroxima 1,5 tid IV ou cefotaxima 1g tid ou ceftriaxona 2g id + claritromicina 500mg bid IV. Em casos de suspeita de infecção por Legionella associa-se a levofloxacina.

- *European Respiratory Society (ERS)*
 - Em internamento:
 - Aminopenicilina + macrólido ou
 - aminopenicilina/beta-lactamase + macrólido ou
 - cefalosporina sem actividade anti-pseudomonas ou
 - cefotaxima ou ceftriaxona + macrólido ou
 - levofloxacina ou moxifloxacina ou
 - penicilina G + macrólido

 - Gravidade severa (com ou sem necessidade de internamento em UCI)
 - sem infecção por *Pseudomonas aeruginosa*
 - cefalosporina 3ª geração sem actividade anti-pseudomonas + macrólido
 - suspeita de infecção por *Pseudomonas aeruginosa*

- cefalosporina com actividade anti-pseudomonas ou beta-lactâmico anti-pseudomonas ou carbapenem + ciprofloxacina ou + macrólido + aminoglicosídeo.

Em Portugal a Sociedade Portuguesa de Pneumologia também elaborou a sua própria orientação que consiste no seguinte:

- Para internamento:
 - Beta-lactâmico + macrólido ou fluoroquinolona ou (tratamento alternativo)
 - beta-lactâmico + doxiciclina
- Para internamento com PAC severa sem infecção por *Pseudomonas aeruginosa*:
 - beta-lactâmico/inibidor beta-lactamase ou cefalosporina 3ª geração + macrólido ou fluoroquinolona
- Para internamento com PAC severas com risco de infecção por *Pseudomonas aeruginosa*:
 - beta-lactâmico/inibidor beta-lactamase ou cefalosporina 3ª/4ª geração ou carbapenem + fluoroquinolona
 - ou
 - beta-lactâmico/inibidor beta-lactamase ou cefalosporina 3ª/4ª geração ou carbapenem + aminoglicosídeo + fluoroquinolona ou macrólido

Apesar de não haver consenso absoluto no que toca a uma única linha orientadora de terapêutica empírica aceita-se a adaptação de uma linha orientadora consoante os microorganismos mais comumente encontrados na PAC tal como acontece com a orientação da SPP. Toda a estratégia terapêutica empírica deverá ser reformulada logo após a identificação do microorganismo causador da PAC de modo a direccionar a antibioterapia ao agente identificado minimizando as resistências bacterianas^(5,6,9), co-infecções que levarão ao aumento do tempo de internamento e em último caso ao aumento dos custos de internamento.

No Quadro 3 especificam-se algumas das estratégias terapêuticas direccionadas a agentes específicos.

Quadro 3. Regime terapêutico específico direccionado ao agente bacteriano identificado. (Adaptado de Thorax – Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009)

Microorganismo	Regime terapêutico	Alternativa
<i>S. pneumoniae</i>	Amoxicilina 500mg a 1g tid oral	Claritromicina 500mg bid oral ou cefuroxima 500mg bid IV
<i>M. pneumoniae</i>	Claritromicina 500mg bid oral ou IV	Doxiciclina 200mg dose de carga seguido de 100mg id ou fluoroquinolona oral ou IV
<i>P. aeruginosa</i>	Ceftazidima 2g tid + gentamicina ou tobramicina	Ciprofloxacina 400mg bid ou piperacilina tid IV

Em todas as linhas orientadoras é comum a utilização de uma aminopenicilina como a amoxicilina, com ou sem inibidor de beta-lactamase como o ácido clavulânico, consoante a presença ou não de beta-lactamases bem como a associação de um macrólido. O regime posológico tanto para a via endovenosa ou via oral passa pela administração três vezes dia (1,2g IV ou 2,2g IV ou 625mg *per os*) com excepção da amoxicilina 825mg + ácido clavulânico 125mg *per os* que apenas se administra duas vezes por dia.

De entre os macrólidos encontram-se a eritromicina, claritromicina ou azitromicina. Actualmente opta-se preferencialmente pela claritromicina ou azitromicina uma vez que a eritromicina apresenta um número superior de efeitos adversos sobretudo gastrointestinais^(13,14). Tanto a claritromicina como a azitromicina exibem ainda uma actividade superior contra bactérias Gram negativas bem como exibem propriedades farmacocinéticas superiores, nomeadamente uma maior estabilidade em meio ácido, permitindo uma redução no número de administrações diárias comparativamente à eritromicina. No entanto, é de salientar a crescente resistência, sobretudo pelas estirpes de *S. pneumoniae*, a este grupo antibiótico pelo que se aconselha prudência na sua utilização. A claritromicina oral ou intravenosa, regra geral, administra-se 500mg duas vezes por dia enquanto a azitromicina 500mg se administra uma vez por dia⁽¹³⁾.

No entanto há que salientar o crescente número de casos de resistência sobretudo das estirpes *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* e *H. influenzae*⁽¹³⁾.

As fluoroquinolonas, como a levofloxacina e a moxifloxacina consideradas quinolonas de 3ª geração apresentam boa actividade contra bactérias Gram negativas e exibem também

boa actividade contra bactérias gram positivas, sobretudo *S. pneumoniae*, ao contrário da ciprofloxacina que exhibe pouca ou nenhuma actividade contra bactérias gram positivas. Pela possibilidade de interferirem no prolongamento do intervalo QT recomenda-se precaução na utilização das fluoroquinolonas, sobretudo a moxifloxacina, em doentes que apresentem hipocaliémia e bradicardia ou em doentes sob terapêutica com antiarrítmicos ou outra terapêutica que interfira com o intervalo QT. O regime posológico para a levofloxacina é de 500mg duas vezes por dia tanto pela via oral ou via endovenosa com biodisponibilidade semelhante^(12,13,14).

No caso de doentes intolerantes ou alérgicos a qualquer uma das classes anteriores, pode substituir-se por uma outra classe terapêutica, as tetraciclina, representada pela doxiciclina, que apresenta boa actividade contra bactérias gram positivas (*S. pneumoniae*), anaeróbios restritos e bactérias gram negativas e também porque apresenta natureza lipofílica permitindo uma melhor penetração nos tecidos e secreções brônquicas. Pelas suas propriedades farmacocinéticas, a doxiciclina é administrada com uma dose de carga de 200mg seguido de uma dose de manutenção de 100mg duas vezes por dia^(12,13,14,15).

Para formas mais graves de PAC opta-se por associar a um macrólido uma cefalosporina de 3ª geração pois este grupo possui uma boa actividade contra as bactérias gram negativas incluindo a *Pseudomonas aeruginosa*. A opção recai sobre a ceftriaxona por apresentar uma semi-vida mais elevada o que permite, a administração de uma única dose diária^(13,14).

Abordando a política de minimização de custos, a via oral deverá ser a via de administração preferencial sempre que a condição do doente o permita sobretudo nas formas menos graves de PAC. A opção pela via endovenosa, para além de aumentar os custos do tratamento, acarreta igualmente mais riscos, nomeadamente, aumento do risco de infecções. Os factores preponderantes pela opção da via de administração foram mencionados anteriormente no Quadro 2.

A passagem da via endovenosa para a via oral^(5,6,8) deve ser efectuada logo que possível, no contexto do conceito de minimização de custos, mas deverá obedecer a determinados critérios clínicos, tais como:

- doente apirético > 24h
- frequência cardíaca <100/minuto
- sem hipotensão
- frequência respiratória normal

- sem hipóxia
- doente bem hidratado
- hemodinamicamente estável
- valores leucocitários a baixar
- ausência de malabsorção gastrointestinal
- ausência de qualquer contra-indicação para a via oral

De salienta que o farmacêutico hospitalar⁽⁵⁾ poderá desempenhar um papel importante nesta tomada de decisão no acto da validação da prescrição médica alertando para a duração do tratamento endovenoso ou na elucidação da farmacocinética do antibiótico a administrar aquando do “switch” da via endovenosa para a via oral.

Não existe actualmente nenhum dado de evidência clínica robusta e inequívoca que nos permita definir a duração ideal⁽⁸⁾ para a antibioterapia instituída, no entanto, aceita-se que o tempo total de tratamento deverá ser o mais curto possível até à cura da PAC. A definição do tempo total dependerá de muitos factores, tais como: gravidade inicial, evolução da doença, co-morbilidades ou agente microbiano em causa.

Assim, regra geral, aceita-se a duração total de 7 dias de tratamento para PAC pouco severas, até 14 dias de tratamento para PAC severas e até 21 dias em casos severos com envolvimento de bacilos gram negativos^(8,16).

b) Pneumonia de aspiração - Pasp

A Pasp é causada por aspiração para os pulmões do conteúdo gástrico contaminado por microorganismos colonizadores da orofaringe^(2,7,17).

Esta variante de pneumonia pode ser subdividida em dois tipos:

- *química*, quando ocorre aspiração de uma grande quantidade de conteúdo gástrico provocando necrose dos tecido com formação de abscessos. Os factores de risco incluem: alterações do estado de consciência, AVC ou estados convulsivos entre outros.
- *bacteriana*, quando ocorre aspiração de vómito ou alimentos contaminados por microorganismos presentes na orofaringe. Os factores de risco são principalmente:

compromisso no reflexo de deglutição, tosse crónica, disfagia ou alterações anatómicas do tracto respiratório superior. As bactérias mais frequentemente encontradas foram *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* e *Enterobacteriaceae*, no entanto, quando adquirida em meio hospitalar o agente mais frequentemente encontrado foi a *P. aeruginosa*, sobretudo em doentes entubados.

O regime terapêutico para a pneumonia de aspiração adquirida na comunidade^(5,6,9,17) e, uma vez, que a flora microbiana orofaríngea é constituída sobretudo por anaeróbios, é o recurso a antibioterapia orientada contra os anaeróbios:

- Amoxicilina + A.Clavulânico 1,2g IV tid
ou
- Clindamicina 600mg IV tid, pertencente ao grupo das lincosaminas activa contra cocos gram positivo anaeróbios e anaeróbios restritos. Não apresenta actividade contra bacilos anaeróbios gram negativos facultativos,

Para a pneumonia de aspiração adquirida em meio hospitalar aconselha-se a utilização de antibioterapia com cobertura para os agentes bacterianos mais comuns encontrados neste meio como a *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Klebsiella* ou mesmo *E. Coli*, assim sugere-se:

- Piperacilina + Tazobactam
ou
- Carbapenemes

c) Pneumonia Nosocomial - PN

A PN é definida como pneumonia adquirida em meio hospitalar após 48 horas de internamento e que não estava em incubação na altura do internamento. Ocorre com maior prevalência nos doentes internados na UCI e ventilados, sendo também designada por *pneumonia associada a ventilador*^(18,19).

A PN é causada sobretudo por bactérias gram negativas multirresistentes como *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Acinetobacter*, *MRSA*, *S. pneumoniae*.

Tratando-se de uma forma severa e crítica de pneumonia, a antibioterapia empírica, em monoterapia ou em terapia combinada, deve ser inicialmente de largo espectro, com

doses máximas e ajustadas segundo parâmetros farmacocinéticos. Deve ter-se em conta igualmente a prevalência de microorganismos multirresistentes.

Assim, os regimes terapêuticos mais usuais incluem:

- Carbapenem + fluoroquinolona (em casos de suspeita de infecção por *Legionella*)
ou
- Piperacilina+Tazobactam ou carbapenem ou cefalosporina de 4ª geração +
Quinolona ou Tobramicina
- Vancomicina, apenas em casos de suspeita de *S. pneumoniae* multirresistente
ou em presença de MRSA

Aceita-se como intervalo de 7 a 21 dias a duração do tratamento consoante a gravidade e microorganismos presentes na infecção^(16,19). No entanto, de ressaltar que o prolongamento desnecessário da antibioterapia pode trazer importantes desvantagens tais como a crescente resistência bacteriana, toxicidade cumulativa dos fármacos e aumento dos custos de internamento.

É igualmente importante avaliar com alguma frequência o estado clínico do doente pois uma resposta desfavorável pode significar ineficácia da antibioterapia instituída por falta de cobertura, o que implica o reajuste imediato de toda a antibioterapia⁽¹⁹⁾.

A Figura I resume a terapêutica antibiótica para o tratamento da pneumonia adquirida intra-hospitalar.

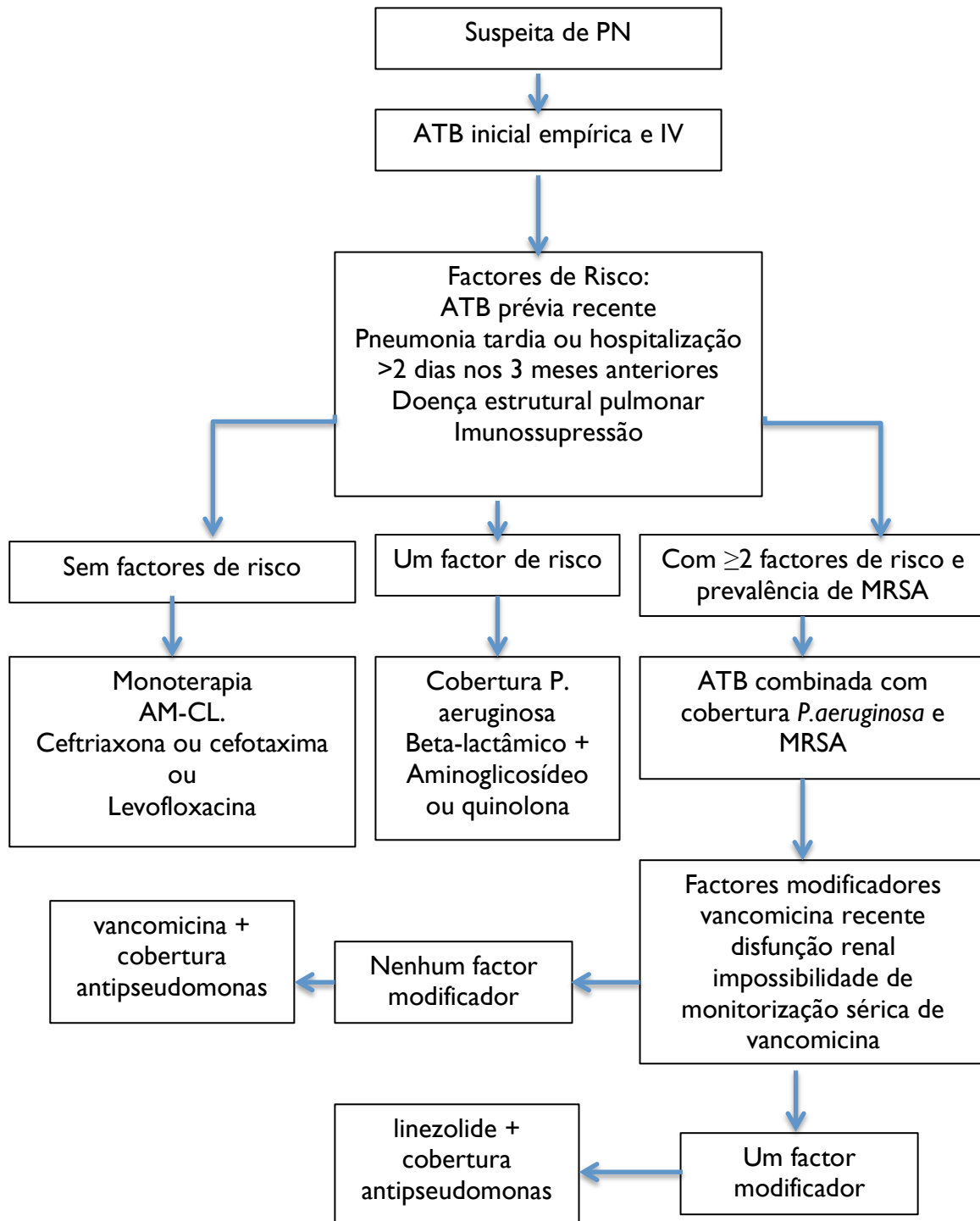


Figura I. Abordagem terapêutica ao doente com suspeita de PN (Adaptado de “Documento de consenso sobre pneumonia nosocomial” – Revista Portuguesa de Pneumologia)

➤ ATC - Anatomical Therapeutical Chemical Classification

ATC é um sistema de classificação em que os princípios activos estão divididos em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema em que actuam e com as suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas⁽²⁰⁾.

Os fármacos são classificados em grupos até 5 níveis: no primeiro nível é classificado segundo o grupo anatómico principal; o segundo nível corresponde ao sub-grupo terapêutico/farmacológico; os terceiro e quarto níveis correspondem ao sub-grupo químico/farmacológico e o quinto nível corresponde à substância química.

○ Quadro 4 exemplifica a classificação ATC.

Quadro 4. Exemplo de classificação ATC da metformina (retirado de http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/)

A	Alimentary tract and metabolism (1st level, anatomical main group)
A10	Drugs used in diabetes (2nd level, therapeutic subgroup)
A10B	Blood glucose lowering drugs, excl. insulins (3rd level, pharmacological subgroup)
A10BA	Biguanides (4th level, chemical subgroup)
A10BA02	metformin (5th level, chemical substance)

MATERIAL E MÉTODOS.

II. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de todos os doentes internados no serviço de Medicina do Hospital da Horta e que apresentaram como diagnóstico de entrada pneumonia adquirida na comunidade no período entre Janeiro de 2012 e Dezembro de 2012.

Todos os dados do internamento individualizado por doente foram obtidos através do programa informático SAM (Sistema de Apoio ao Médico), programa informático DUH (Dose Unitária Hospitalar) bem como foi solicitado apoio ao Departamento de Estatística para se obter a estatística dos doentes internados através da codificação do IGIF, onde cada código corresponde a um diagnóstico.

- 481 – pneumonia pneumocócica (por *S. pneumoniae*)
- 482 – pneumonias bacterianas NCOP
- 483 – pneumonia devida a microorganismos especificados NCOP
- 485 – broncopneumonia devida a microorganismo não especificado
- 486 – pneumonia devida a microorganismo não especificado
- 4828 – pneumonia devida a bactérias especificadas NCOP
- 4829 – pneumonia bacteriana não especifica

Fez-se uma caracterização epidemiológica, clínica e microbiológica dos doentes internados durante o período proposto.

Para a caracterização epidemiológica utilizaram-se os seguintes factores:

- Idade;
- Sexo;
- Mortalidade;
- Sazonalidade;

Para a caracterização clínica utilizaram-se os seguintes factores:

- factores de risco e co-morbilidades;
- tipo de pneumonia;
- culturas realizadas para pesquisa de microorganismos;
- tempo de internamento;
- antibioterapia preconizada;
- tempo de tratamento;
- evolução clínica;

Para a caracterização microbiológica utilizaram-se os seguintes factores;

- agentes patogénicos com etiologia mais comum;
- estudo de TSA

Avaliou-se a concordância de prescrição de antibioterapia direccionada ao diagnóstico proposto de acordo com as principais linhas orientadoras de terapêutica. Para isso, reuniram-se todas as linhas orientadoras terapêuticas das principais sociedades científicas, ATS, BTS, ERS e SPP. O comparador escolhido foi a orientação clínica da Sociedade Portuguesa de Pneumologia.

Os critérios de pesquisa de estudos publicados para o apoio à elaboração desta tese incluíram palavras-chave tais como: “community acquired pneumonia”, “antimicrobial therapy”, “guidelines”, “adults”, “causative organisms”, “pneumologia”, “consenso”, entre outros. Utilizaram-se igualmente ferramentas de pesquisa tais como operadores booleanos e truncatura de modo a limitar os resultados de pesquisa. Efectuou-se pesquisa no MeSH da Medline (Medical Subject Headings) sobretudo para a procura de definições e conceitos.

Os motores de pesquisa mais utilizados foram a Medline através do operador Pubmed, Medscape, Scirus, Google Academic.

Consultaram-se igualmente livros de texto.

Avaliaram-se e quantificaram-se os custos da antibioterapia prescrita a cada doente utilizando o custo médio unitário de aquisição o ano de 2012 que se encontra detalhado na Quadro 5.

O custo de cada tratamento foi calculado apenas com base no custo de aquisição médio unitário de cada um dos antibióticos.

Quadro 5. Preço médio unitário de antibióticos

ATC	Princípio activo	Custo médio Unitário	
		Oral	IV
J01CR02	Amoxicilina+Ácido Clavulânico 1,2g		1,03€
	Amoxicilina+Ácido Clavulânico 2,2g		1,65€
	Amoxicilina+Ácido Clavulânico 625mg	0,13€	
J01FA09	Claritromicina 500mg		6,51€
	Claritromicina 250mg	0,16€	
	Claritromicina 500mg	0,31€	
J01MA02	Ciprofloxacina 200mg		1,03€
	Ciprofloxacina 500mg	0,09€	
J01MA12	Levofloxacina 500mg		4,06€
	Levofloxacina 500mg	0,77€	
J01DC02	Cefuroxima 750mg		1,09€
	Cefuroxima 500mg	0,34€	
J01DD04	Ceftriaxona 1g		0,71€
J01DD01	Cefotaxima 1g		1,44€
J01DD02	Ceftazidima 1g		1,92€
	Ceftazidima 2g		8,00€
J01DH51	Imipenem+Cilastatina 50mmg+500mg		5,38€
J01DH02	Meropenem 500mg		5,62€
	Meropenem 1g		3,31
J01CR05	Piperacilina+Tazobactam 4,5g		2,53€
J01XA01	Vancomicina 500mg		2,24€
J01XA01	Vancomicina 1g		3,89€
J01GB06	Amicacina 500mg		1,17€
J01FF01	Clindamicina 600mg		1,33€
J01EE01	Sulfametoxazol + Trimetoprim 800mg + 160mg		0,14€

RESULTADOS.

III. RESULTADOS

Parte I – Estudo retrospectivo dos doentes com diagnóstico de pneumonia internados no serviço de Medicina

Foram estudados 50 doentes internados no Serviço de Medicina Interna no período compreendido entre Janeiro de 2012 a Dezembro de 2012 dos quais 28 foram doentes do sexo feminino.

Para todos os doentes estudados, a idade máxima foi de 94 anos e a idade mínima de 32 anos.

Os meses de Setembro e Outubro foram os meses com maior número de internamento por pneumonia como se pode verificar no Gráfico 1.

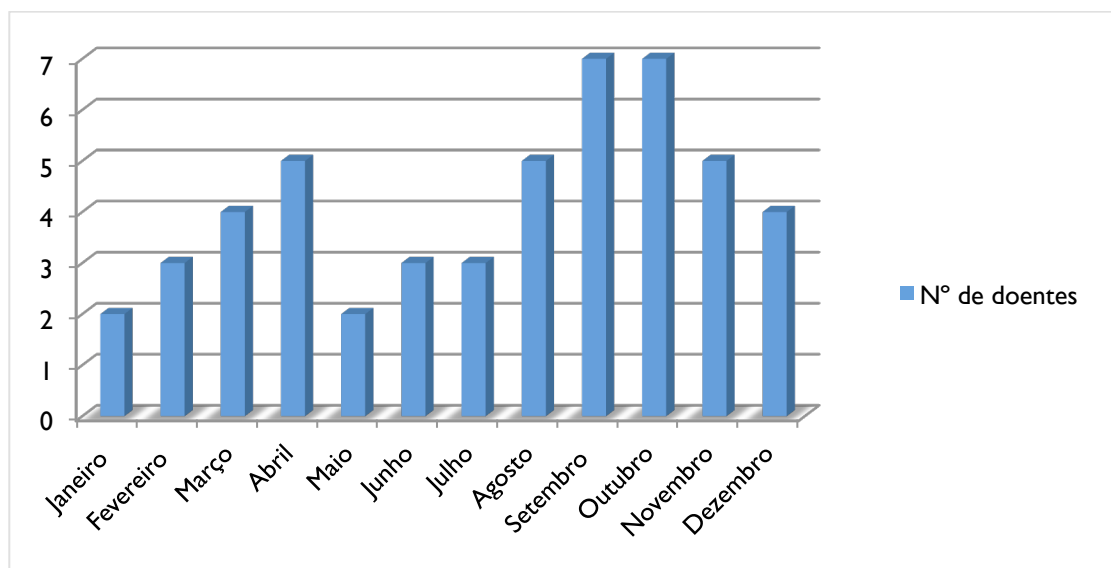


Gráfico 1. Distribuição dos doentes por cada mês do ano 2012

O número mínimo de dias de internamento foram 2 dias e o máximo de 58 dias. A distribuição dos doentes estudados por faixa etária está ilustrado no Gráfico 2.

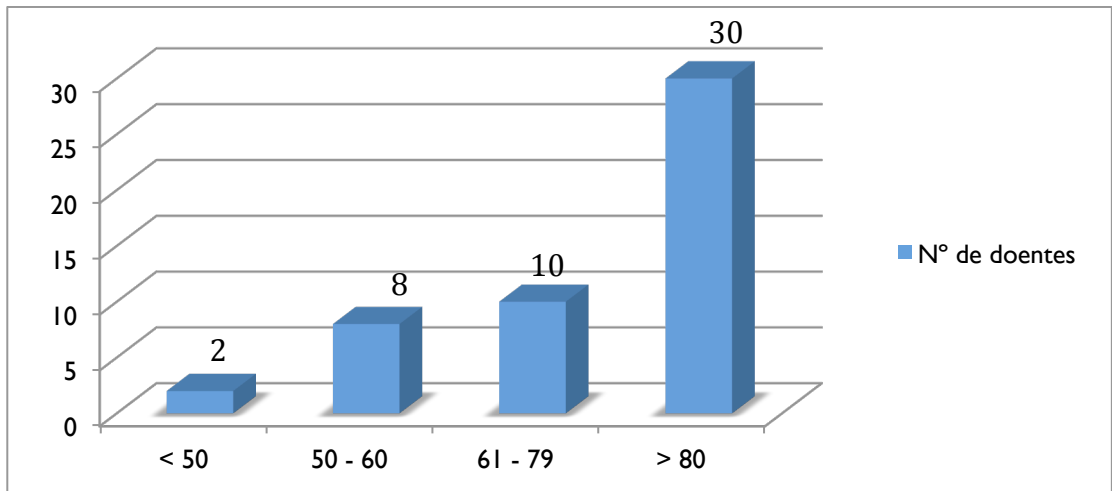


Gráfico 2. Distribuição dos internamentos por faixa etária

Quanto ao motivo que levou ao internamento dos 50 doentes estudados, podemos subdividi-los em três tipos de pneumonia como representado no Gráfico 3.

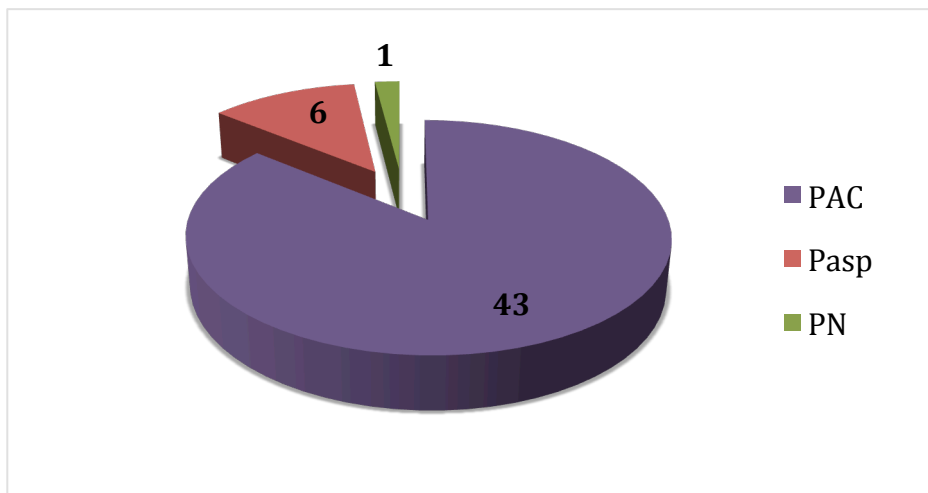


Gráfico 3 Distribuição por motivo de internamento

Um dos doentes com diagnóstico de entrada de PAC teve também uma suspeita de tuberculose.

Do total dos doentes estudados 40 tiveram evolução clínica favorável com alta médica enquanto 10 dos doentes faleceram em internamento.

A co-morbilidade mais frequente encontrada nos doentes internados foi a hipertensão arterial (29 doentes), seguido da Diabetes Mellitus tipo 2 (16 doentes), a dislipidémia (9 doentes) e a insuficiência cardíaca congestiva (9 doentes) como se pode verificar no Gráfico 4.

As patologias/co-morbilidades relacionadas com as vias respiratórias foram encontradas num número mínimo dos doentes, tais como, DPOC (doença pulmonar obstrutiva crónica) em 2 doentes, tuberculose pulmonar em 1 doente e 4 dos doentes são ex-fumadores.

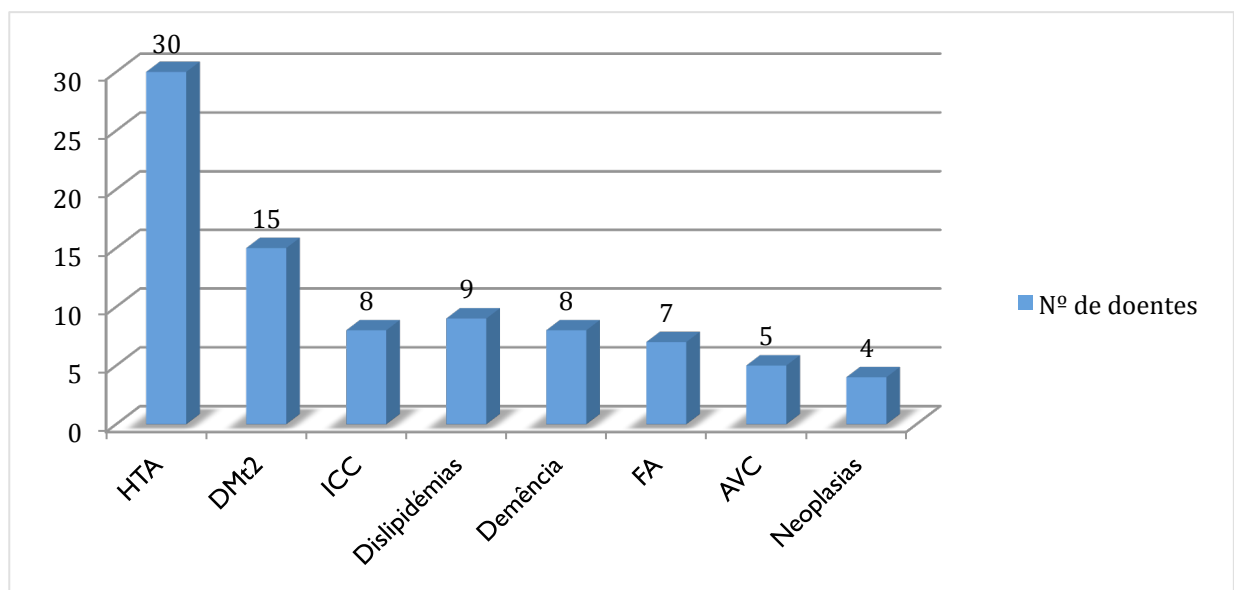


Gráfico 4. Comorbilidades mais frequentes dos doentes estudados. (HTA, hipertensão arterial; DMt2, diabetes mellitus tipo 2; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; FA, fibrilhação auricular; AVC, acidente vascular cerebral.)

O início da terapêutica empírica, tal como já mencionado anteriormente, está condicionado pela avaliação dos factores de risco existentes. Assim, para este grupo de doentes estudados, a prevalência dos factores de risco mais frequente está ilustrado no Gráfico 5. De salientar que a antibioterapia prévia está correlacionada tanto com o internamento anterior, como com a visita ao serviço de urgência. A idade, tal como seria de esperar, é o factor de risco mais prevalente nos doentes internados.

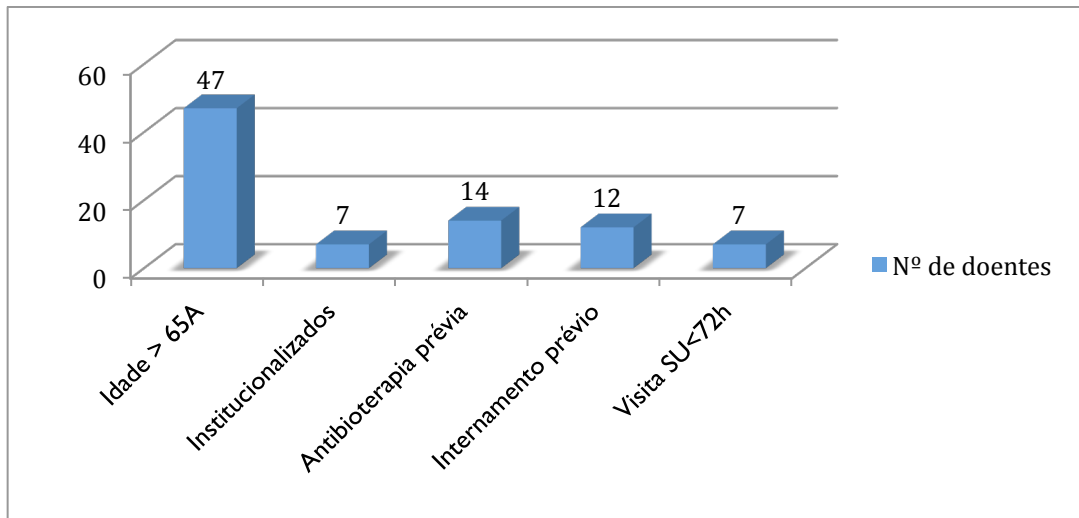


Gráfico 5. Prevalência dos factores de risco nos doentes estudados

A colheita de amostras, hemocultura, urocultura ou expectoração foi realizada em 32 doentes não tendo sido efectuado qualquer tipo de colheita para análise microbiológica durante o tempo total de internamento nos restantes doentes.

Apenas dois dos 32 doentes não realizaram qualquer colheita no primeiro dia de internamento.

Obtiveram-se 16 culturas positivas com identificação do microorganismo apresentando-se no Gráfico 6 a sua tipologia.

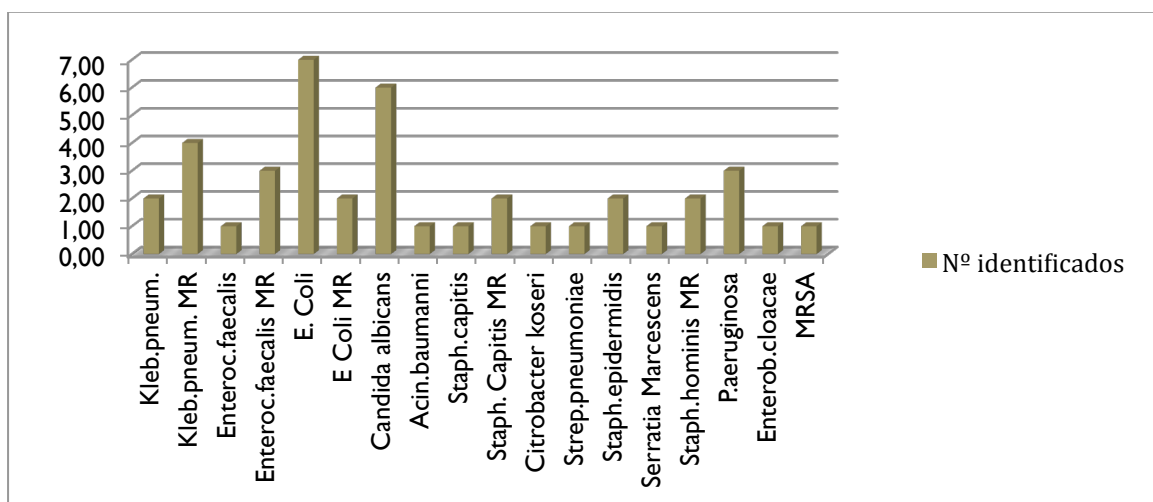


Gráfico 6. Microorganismos identificados em culturas positivas (MR, multirresistente)

De todos os doentes que realizaram hemoculturas e/ou uroculturas apenas 10 doentes realizaram colheitas da expectoração e em 7 das pesquisas obtiveram-se resultados positivos tendo sido isoladas as seguintes bactérias como ilustrado no Gráfico 7.

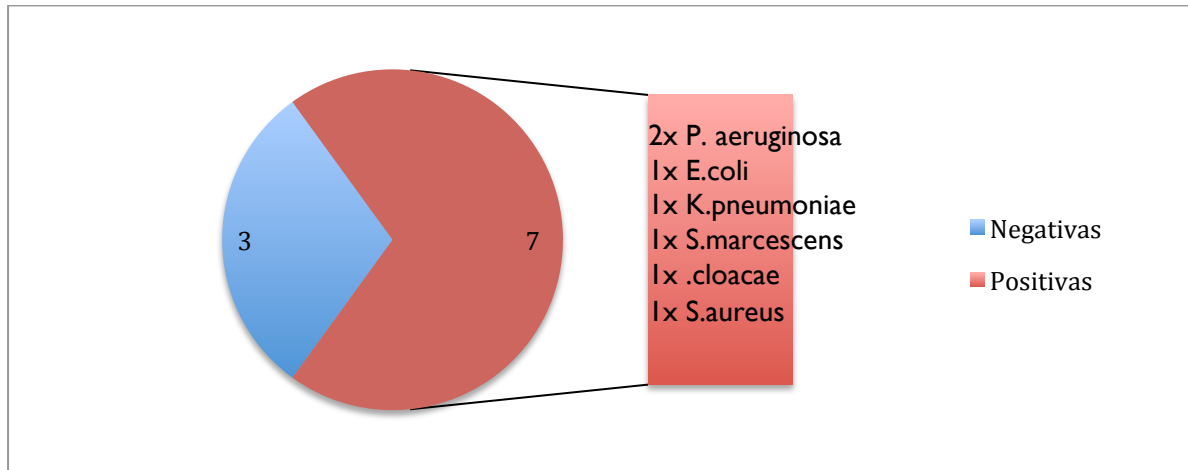


Gráfico 7. Microorganismos identificados nas colheitas de expectoração positivas

Aos 43 doentes com diagnóstico de PAC à entrada para o internamento foram instituídas antibioterapias empíricas tanto em monoterapia como em terapia combinada distribuído como mostra o gráfico Gráfico 8.

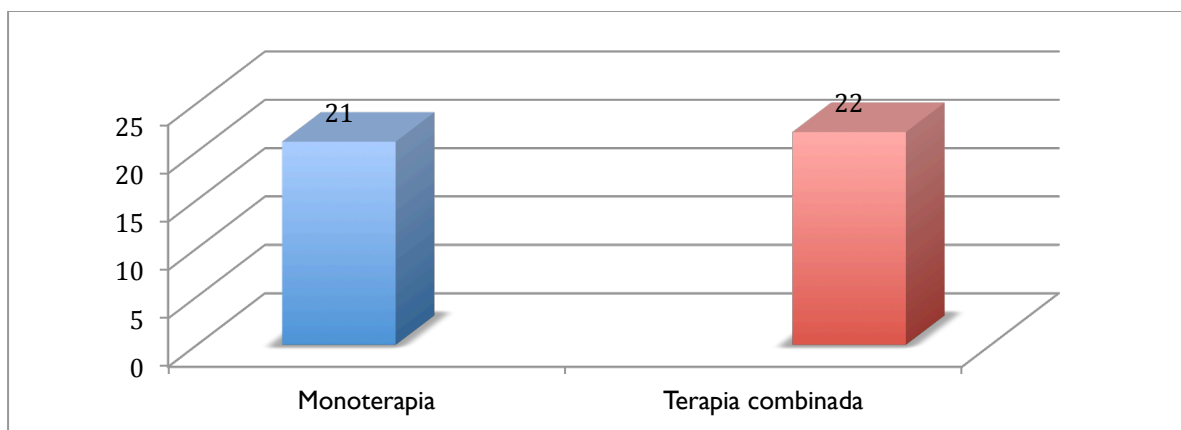


Gráfico 8. Distribuição da antibioterapia por doente

A. Caracterização por classe antibiótica dos doentes tratados em monoterapia

Os 21 doentes tratados em monoterapia foram distribuídos consoante a classe antibiótica preconizada na antibioterapia como mostra o Gráfico 9:

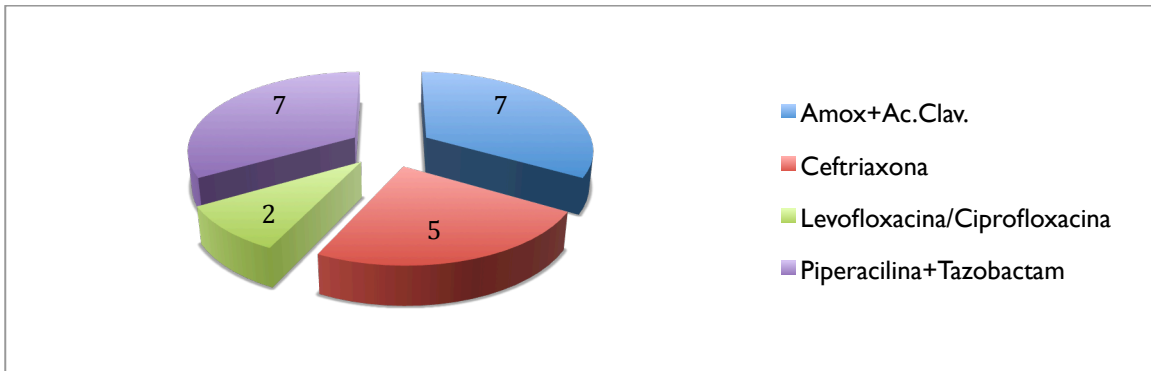


Gráfico 9. Distribuição dos doentes por classe antibiótica

➤ Beta-lactâmico+inibidor beta-lactamase

Para os 7 doentes distribuídos para o tratamento com beta-lactâmico+inibidor beta-lactamase, o antibiótico prescrito foi a amoxicilina+ácido clavulânico. Este antibiótico está disponível sob a forma injectável com doses de 1,2g e 2,2g e sob a forma oral doseado a 625mg.

Apenas a um doente foi administrado a amoxicilina+ác.clavulânico 2,2g de 8 em 8 horas por via endovenosa. Cumpriu apenas 2 dias de tratamento e faleceu ao 3º dia de internamento. O custo total do tratamento foi de 6,17€.

Para os restantes 6 doentes, a distribuição e o esquema terapêutico encontra-se detalhado na Figura 2.

Apenas os doentes A e B cumpriram todo o tratamento em monoterapia com o antibiótico inicialmente prescrito.

A mudança da via de administração endovenosa para a via oral ocorreu ao 7º dia no doente B.

O doente D iniciou o tratamento em monoterapia mas houve necessidade de alterar a monoterapia para a politerapia (associação de um macrólido) por falta de melhoria clínica

no final do 3º dia. Este doente completou 14 dias de tratamento e apresentou evolução clínica favorável à data de alta.

Para os doentes C e E houve necessidade de alterar a antibioterapia após resultado de TSA que mostrou resistência ao antibiótico inicialmente proposto. O doente C completou 9 dias de tratamento com um custo global de 68,01€ e o doente E completou 8 dias de tratamento com um custo global de tratamento de 15,98€. Ambos os doentes tiveram evolução clínica favorável à data da alta.

Para o doente F houve também necessidade de alterar a antibioterapia após resultado de TSA que mostrou resistência ao antibiótico inicialmente proposto. Faleceu após trinta dias de internamento. Este doente completou 21 dias de tratamento e o custo global do tratamento foi de 98,50€.

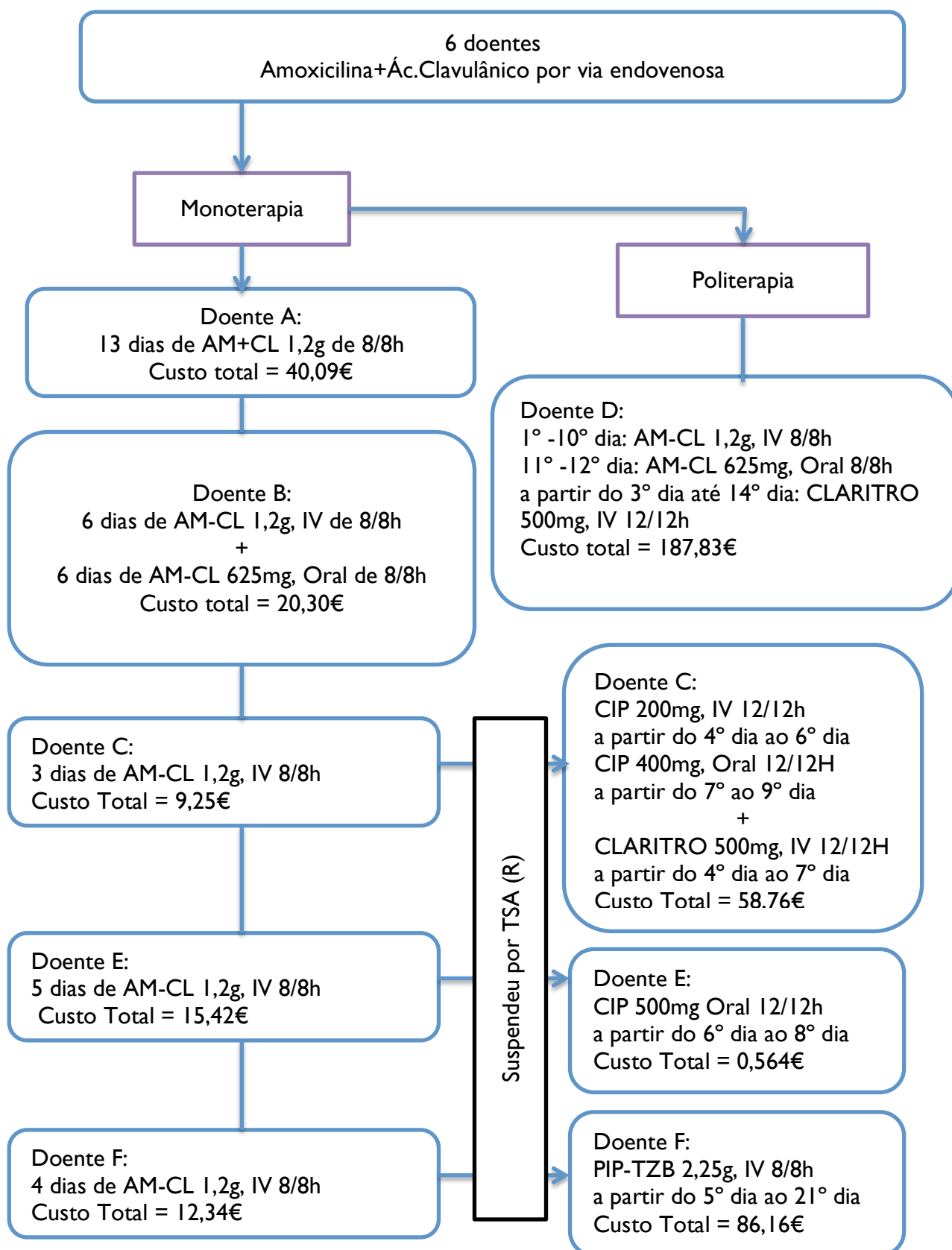


Figura 2. Esquema terapêutico adoptado a cada doente em monoterapia com amoxicilina+ácido clavulânico. (TSA, teste sensibilidade antibiótica; R, resistente)

➤ Cefalosporinas de 2^a e 3^a geração

A ceftriaxona foi o antibiótico desta classe terapêutica prescrito a 5 doentes. Uma vez que este antibiótico só existe na forma injectável, foi utilizado a cefuroxima e a amoxicilina+ácido clavulânico, na conversão da via de administração endovenosa para a via de administração oral.

O esquema terapêutico adoptado para cada um dos doentes está ilustrado na Figura 3.

Os doentes A e B faleceram durante o internamento cumprindo 2 e 7 dias de tratamento endovenoso, respectivamente.

Foi utilizada a cefuroxima, uma cefalosporina de 2^a geração, nos doentes C e D para se proceder à conversão da via de administração endovenosa para a via de administração oral. No doente C a mudança da via de administração endovenosa para oral ocorreu ao 5^o dia e para o doente D a mudança ocorreu ao 10^o dia.

Para o doente E não foi efectuada nenhuma mudança da via de administração. No entanto procedeu-se à alteração da antibioterapia endovenosa, para uma classe antibiótica diferente, após resultado de TSA que apresentou sensibilidade à amoxicilina+ácido clavulânico.

A evolução clínica dos doentes C, D e E foi favorável com resolução do quadro clínico infeccioso à data de alta.

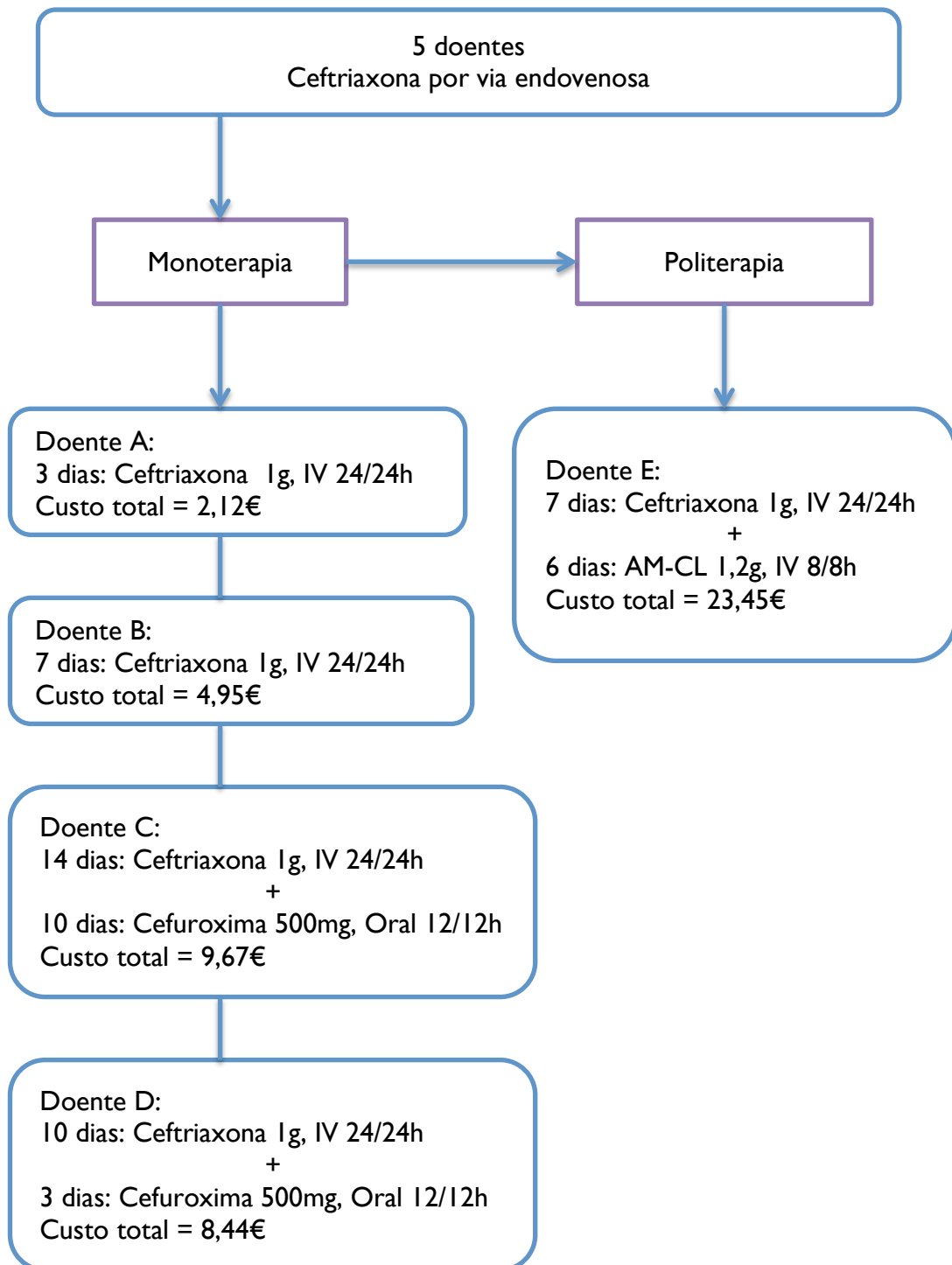


Figura 3. Esquema terapêutico dos doentes tratados em monoterapia com cefalosporina

➤ Quinolonas

Apenas 2 doentes (doente A e B) iniciaram a monoterapia recorrendo tanto à levofloxacina como à ciprofloxacina.

O doente “A” iniciou e completou o tratamento em monoterapia com levofloxacina 500mg de 12 em 12 horas por via endovenosa durante 3 dias, que coincidiu com o tempo total de internamento, com um custo total de 12,17€. Segundo o registo clínico, iria continuar o tratamento por mais 4 dias em ambulatório com levofloxacina 500mg por via oral.

Para o doente B, o esquema terapêutico está ilustrado na Figura 4 e é de salientar que a ciprofloxacina foi prescrita aquando da visita ao Serviço de Urgência no dia anterior ao internamento.

Faleceu ao 24º dia de internamento, segundo o registo clínico, com diagnóstico de pneumonia nosocomial. O custo total foi de 233,81€.

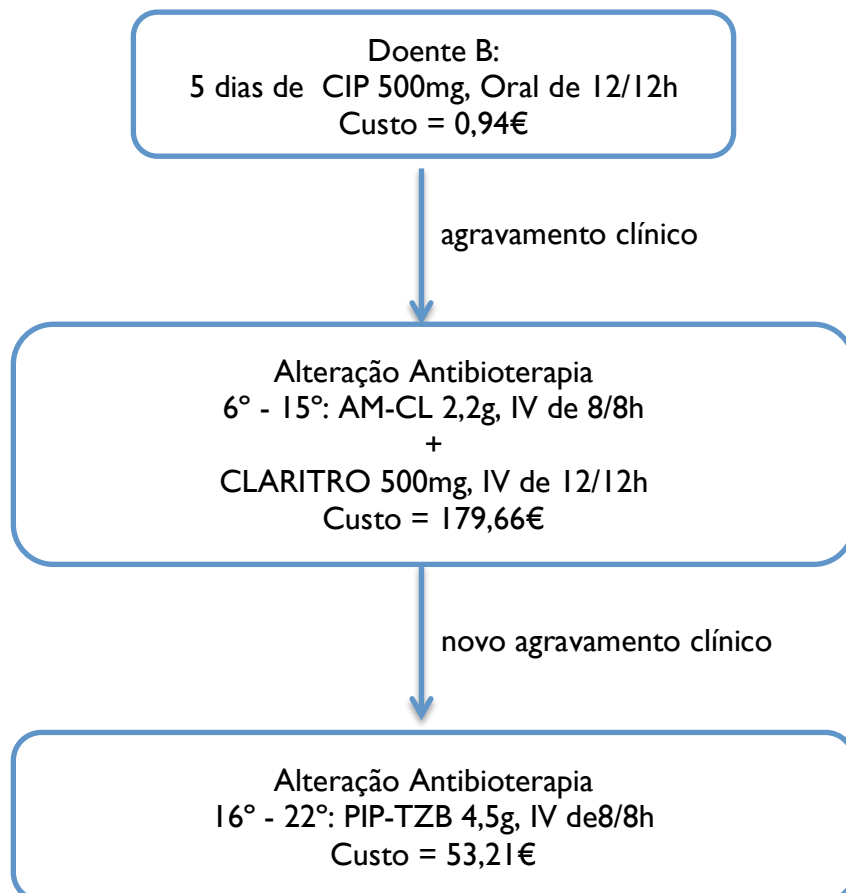


Figura 4. Evolução da antibioterapia do doente B tratado com quinolona

➤ Beta-lactâmico anti-pseudomonas

O antibiótico prescrito pertencente à classe dos beta-lactâmicos anti-pseudomonas foi a piperacilina+tazobactam.

Este tratamento foi preconizado para 7 doentes cujo esquema terapêutico está detalhado na Figura 5.

O doente A faleceu no final do 3º dia de internamento por agravamento clínico súbito.

O doente B com doença oncológica cumpriu 10 dias de tratamento com boa evolução clínica.

Os doentes C e D foram sujeitos a antibioterapia prévia a este internamento com amoxicilina+ácido clavulânico cumpriram, respectivamente, 9 e 13 dias de tratamento com evolução clínica favorável.

O doentes E apresentou factores de risco, como a toxicodependência e infecção por vírus da hepatite C, cumpriu 11 dias de tratamento com evolução clínica favorável.

Para o doente F houve necessidade de ajuste de dose do antibiótico por se tratar de um doente insuficiente renal. Alterou-se a antibioterapia porque o TSA mostrou resistência ao antibiótico inicialmente prescrito e tendo mostrado sensibilidade à ciprofloxacina. Faleceu ao 20º dia de internamento. O custo global deste tratamento foi de 66,01€.

O doente G apresentou-se com várias co-morbilidades e várias patologias, nomeadamente, insuficiência renal crónica o que obrigou a um ajuste de dose da antibioterapia. Foi isolado neste doente o MRSA apenas sensível à vancomicina pelo que se suspendeu a piperacilina+tazobactam. Concomitantemente associou-se o cotrimoxazol.

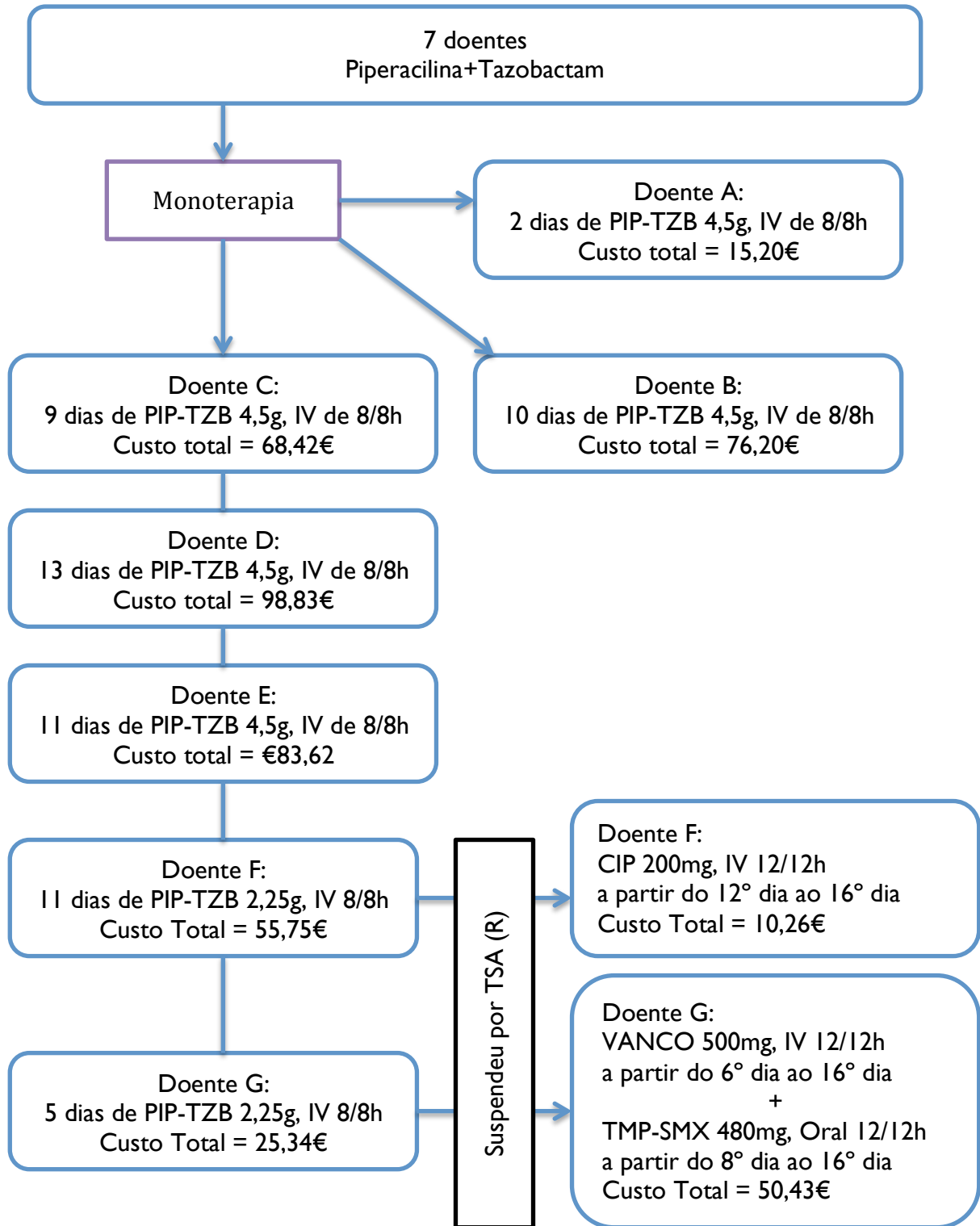


Figura 5. Esquema terapêutico dos doentes tratados com piperacilina+tazobactam

Como demonstrado no Gráfico 10, dos 21 doentes que iniciaram o tratamento em monoterapia apenas 9 cumpriram integralmente o tratamento proposto, segundo orientações clínicas, sem necessidade de alteração do regime terapêutico com evolução clínica favorável.

Apenas 3 doentes mudaram de via de administração endovenosa para a via oral.

Para 8 doentes houve necessidade de alteração do regime terapêutico, associação de mais um antibiótico ou substituição, por agravamento clínico ou resistência ao antibiótico proposto inicialmente após resultado de TSA.

Sete dos 21 doentes faleceram durante o internamento e durante a antibioterapia proposta sobretudo por mau prognóstico de entrada e por evolução clínica desfavorável pela presença de várias patologias e co-morbilidades de difícil controlo.

O custo total mínimo de tratamento, com evolução clínica favorável, foi de 8,44€ e o máximo foi de 187,83€.

O tempo mínimo de antibioterapia com evolução clínica favorável à alta do doente foi de 3 dias, com continuação da terapêutica em ambulatório, enquanto que o tempo máximo de antibioterapia foi de 14 dias.

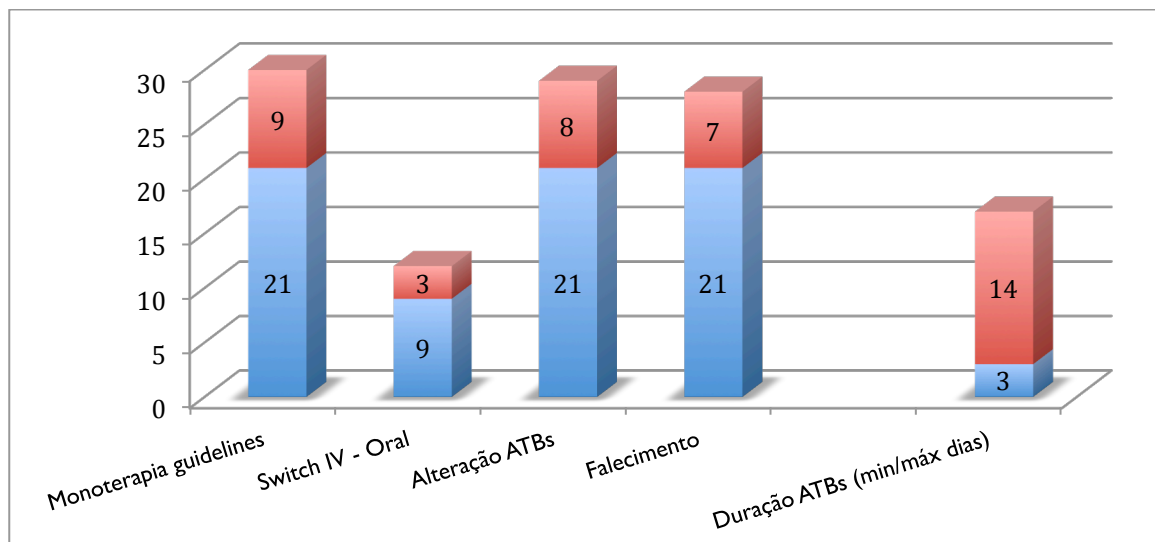


Gráfico 10. Distribuição dos doentes com PAC tratados em regime de monoterapia

B. Caracterização por classe antibiótica dos doentes tratados com antibioterapia combinada

Para os 22 doentes tratados em regime de antibioterapia combinada podemos subdividi-los consoante o protocolo de antibioterapia instituída conforme ilustrado no Gráfico II.

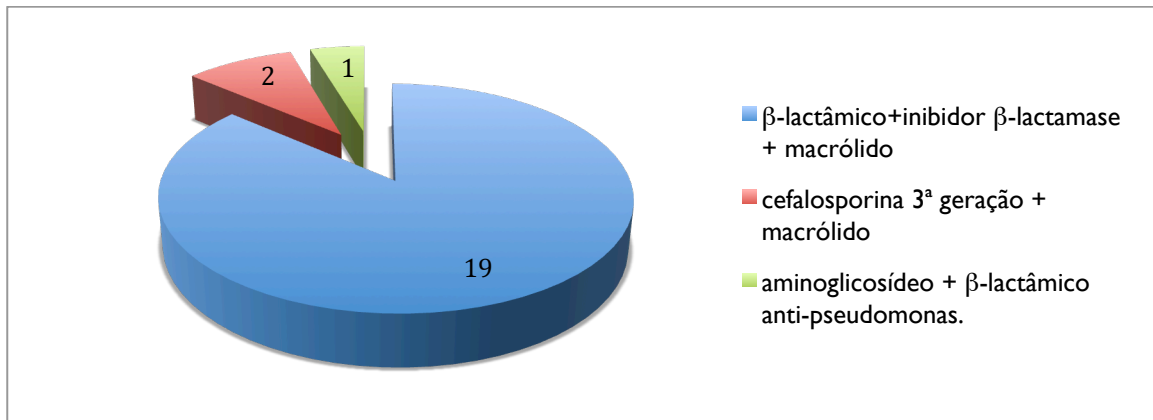


Gráfico II. Distribuição dos doentes com terapia combinada pelos protocolos propostos para o tratamento da PAC

➤ Beta-lactâmico+inibidor beta-lactamase + Macrólido

Este protocolo de antibioterapia foi instituído a 19 doentes com a particularidade de se verificar heterogeneidade na opção inicial pela via de administração dos antibióticos.

Assim, distribuem-se os doentes consoante a antibioterapia proposta e a via de administração inicialmente escolhida conforme ilustrado na Figura 6.

❖ Via endovenosa + Via oral

Para os doentes que iniciaram a antibioterapia por esta combinação de vias de administração, um faleceu ao segundo dia de internamento.

Os doentes A, B, E e F mantiveram durante todo o tratamento a via de administração endovenosa para a amoxicilina+ácido clavulânico. Cumpriram todo o tratamento preconizado com boa evolução clínica à data da alta.

Apenas no doente G se procedeu à mudança da via de administração endovenosa para a via oral ao 5º dia de tratamento com evolução clínica favorável.

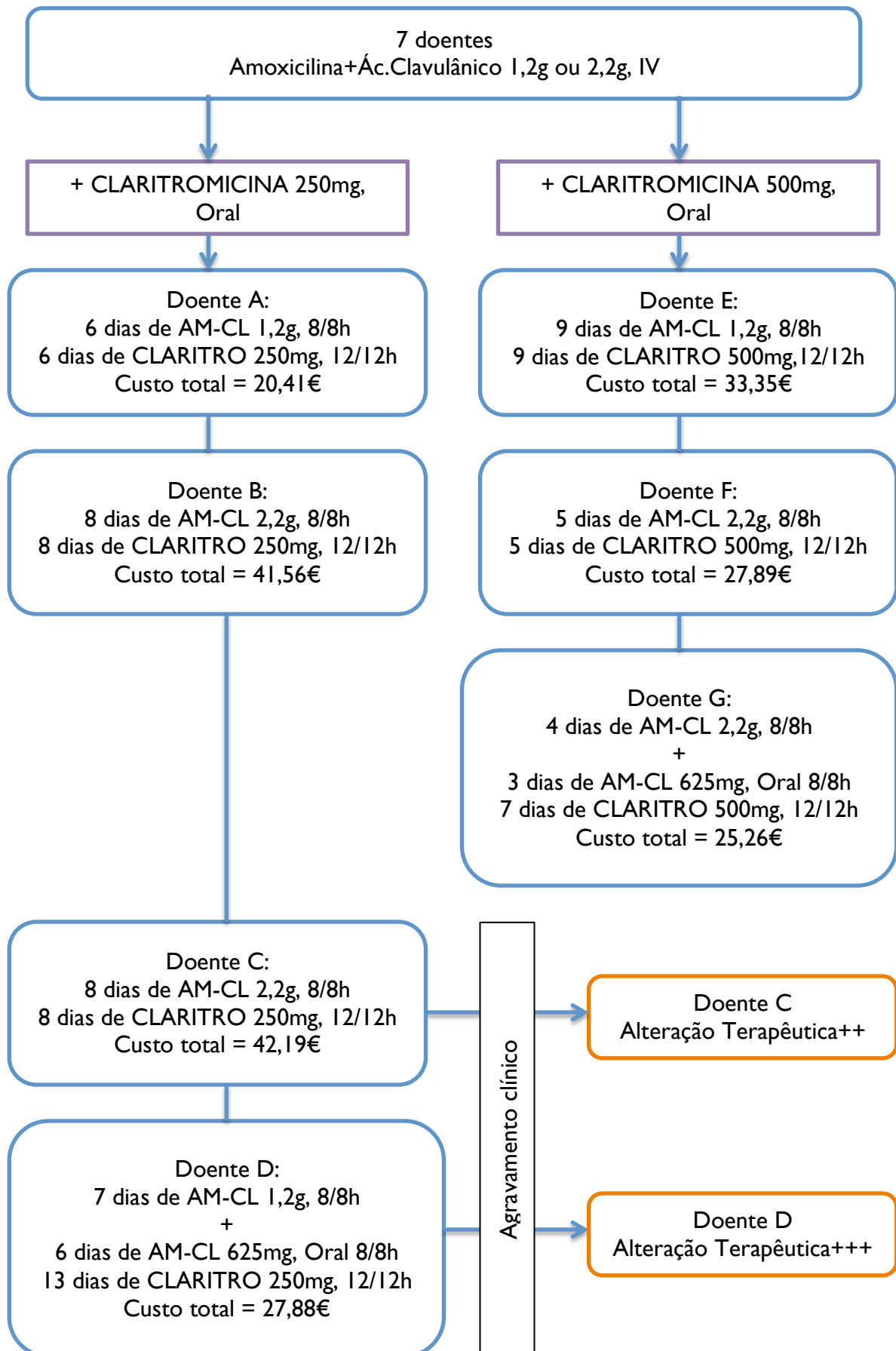


Figura 6. Esquema terapêutico para doentes em terapia combinada

O doente C cumpriu 8 dias de antibioterapia, no entanto, ao 9º dia por agravamento clínico pela presença de alterações radiológicas, houve necessidade de modificação da antibioterapia conforme ilustrado na Figura 6a. Boa evolução clínica à data da alta com continuação da terapêutica em ambulatório. O custo global do tratamento foi 172,22€.

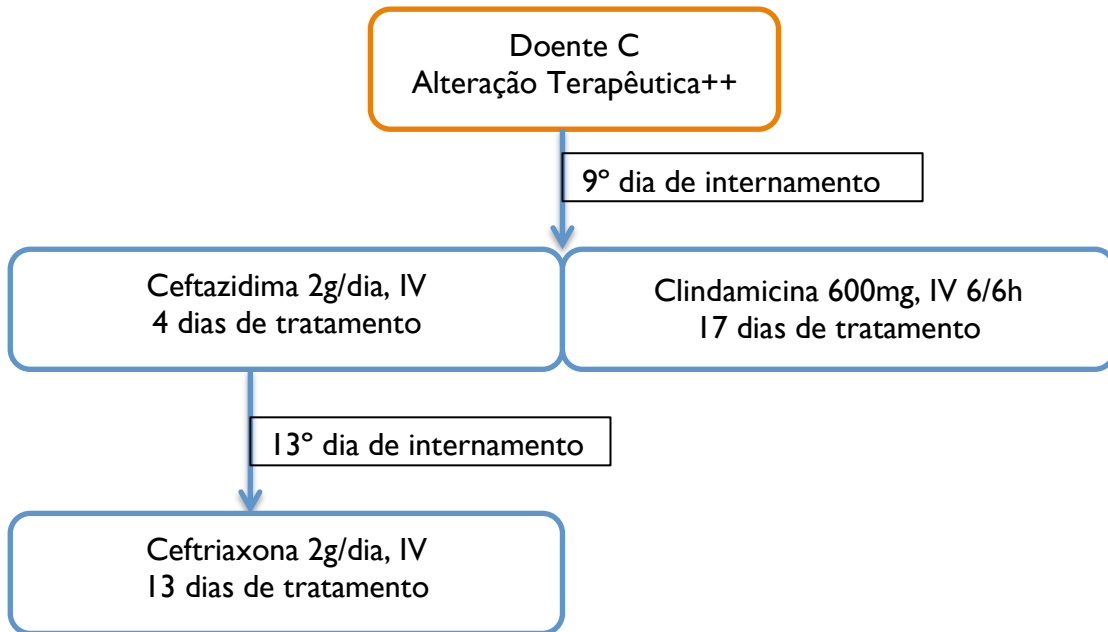


Figura 6a. Alterações terapêuticas introduzidas no doente

O doente D cumpriu 13 dias de antibioterapia proposta, no entanto, por suspeita de pneumonia nosocomial, houve necessidade de se efectuar alterações sucessivas à antibioterapia como ilustrado na Figura 6b. Faleceu ao 39º dia de internamento.

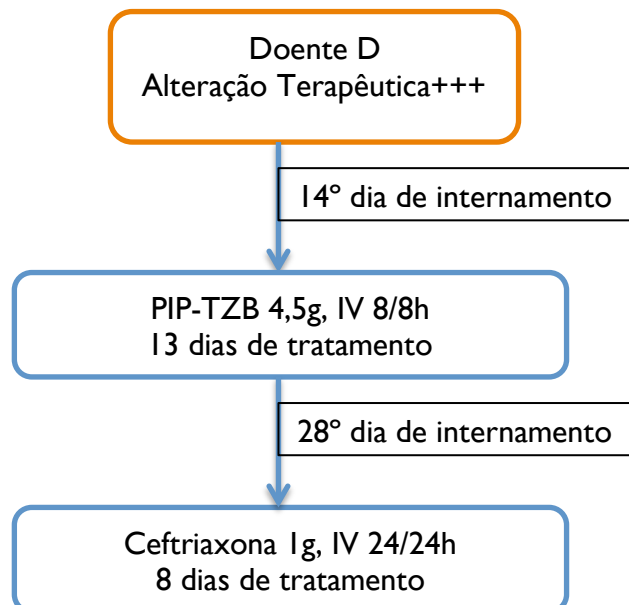


Figura 6b. Alterações terapêuticas introduzidas no doente D

❖ Via endovenosa + Via endovenosa

Os doentes em que não se procedeu à mudança da via de administração para oral estão ilustrados na Figura 7.

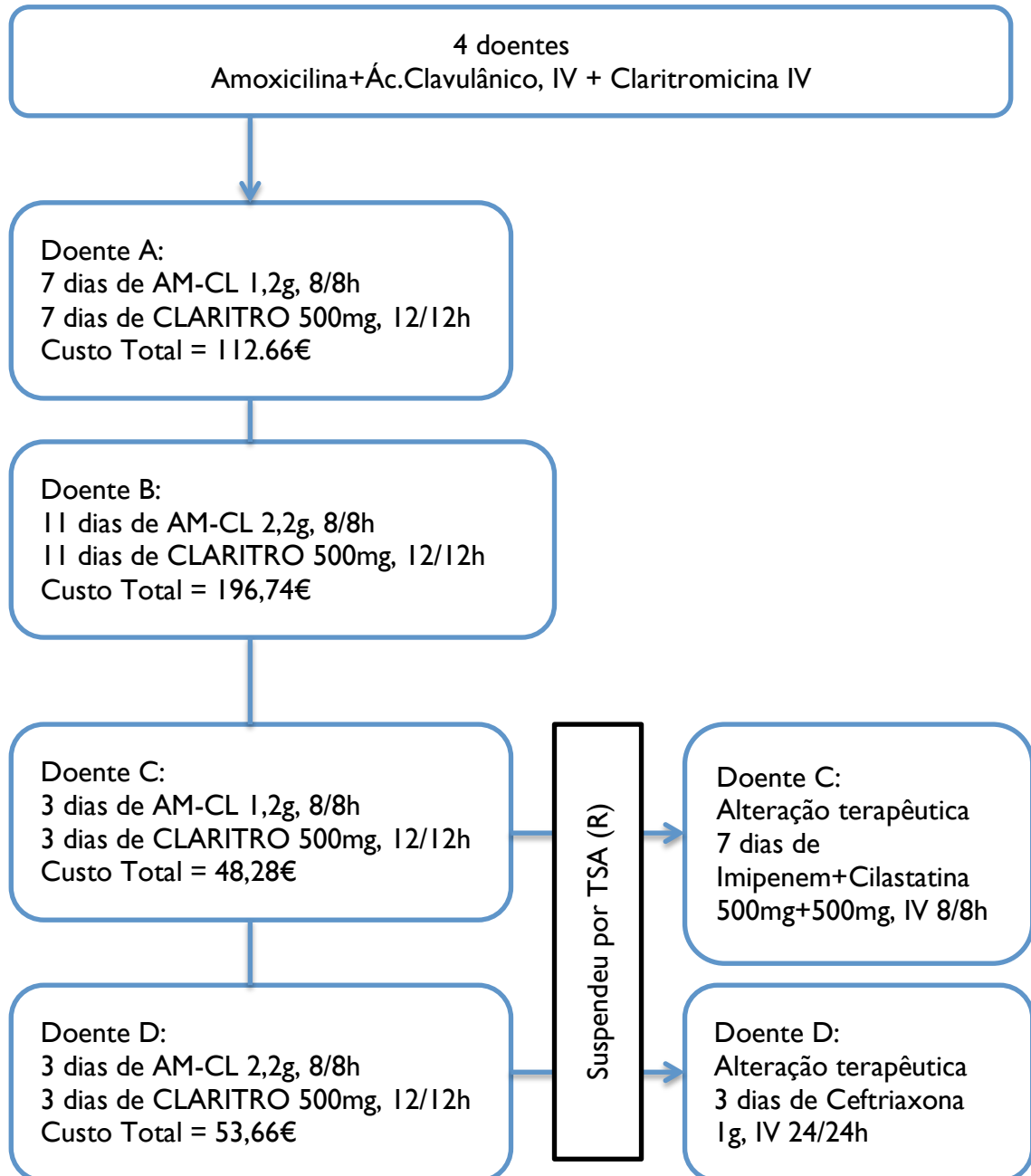


Figura 7. Esquema terapêutico dos doentes apenas com via de administração endovenosa

Para o doente C o custo global do tratamento foi de 161,18€ e para o doente D foi de 55,78€.

Estão ilustrados na Figura 8 os 7 doentes que iniciaram a antibioterapia por via endovenosa e nos quais foi efectuada a mudança para a via de administração oral variando apenas no dia de internamento que ocorreu essa mudança.

O doente I iniciou e completou 5 dias de antibioterapia proposta. Ao 6º dia, pela presença de alterações radiológicas sugestivas e compatíveis com tuberculose, procedeu-se à alteração terapêutica, para associação de antituberculosos (de acordo com o Despacho nº 21 844/2004): pirazinamida, rifampicina, isoniazida e etambutol.

Todos estes sete doentes tiveram evolução clínica favorável à data da alta.

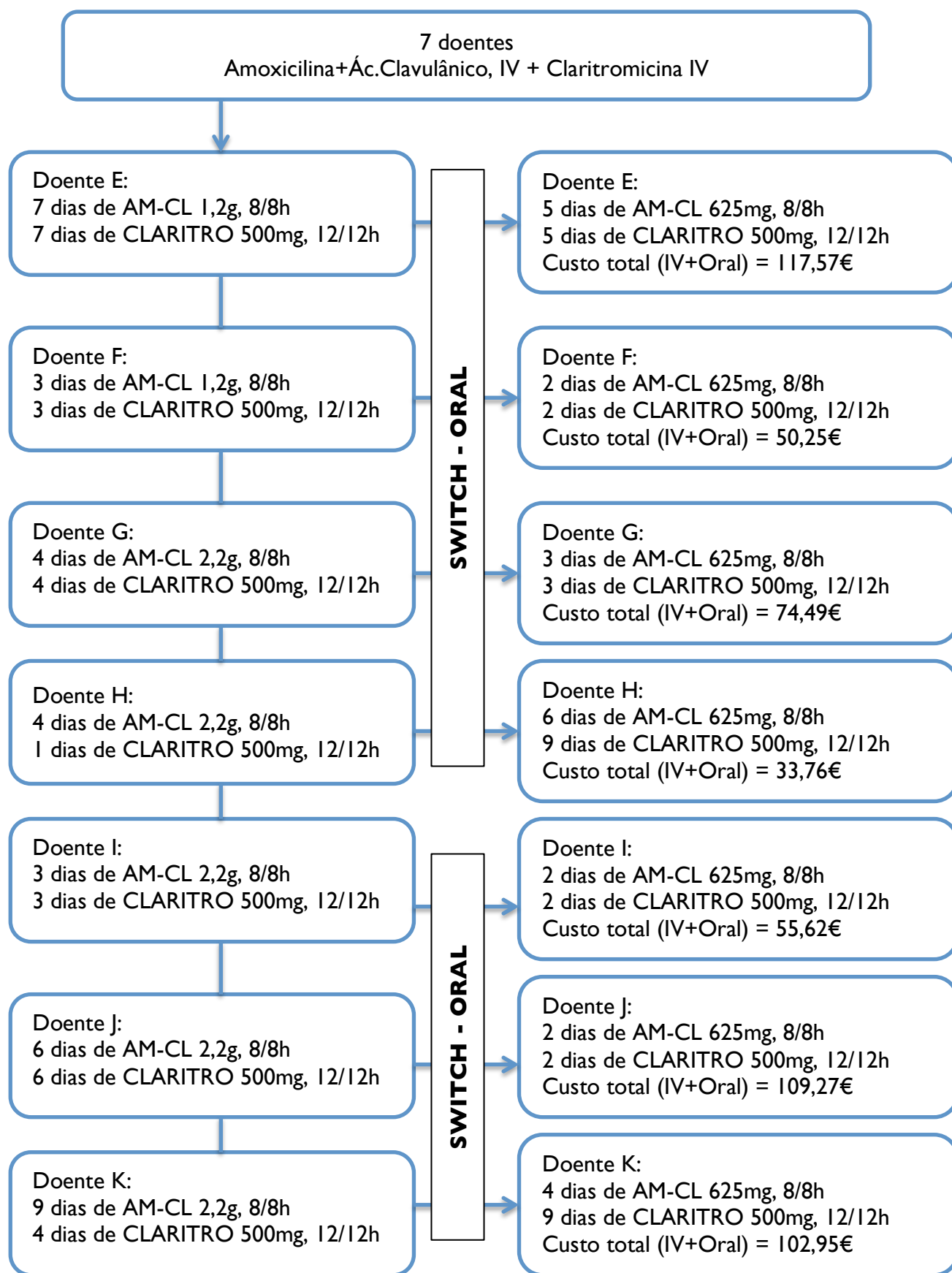


Figura 8. Doentes que efectuaram a mudança da via de administração para oral

➤ Cefalosporina 3ª geração + Macrólido

Este protocolo de antibioterapia foi aplicado a 2 doentes conforme ilustrado na Figura 9.

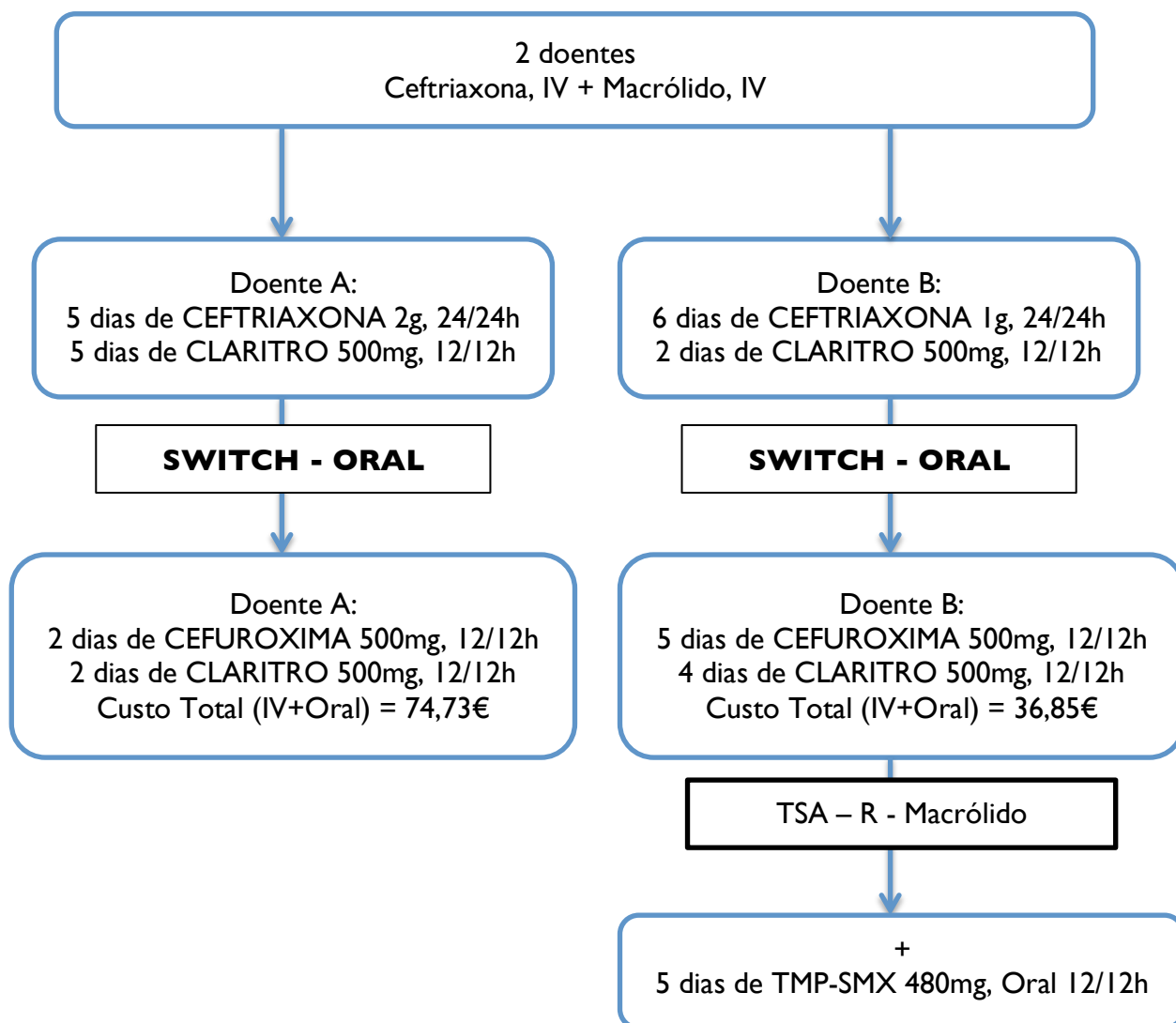


Figura 9. Esquema terapêutico dos doentes em antibioterapia combinada

Em ambos os doentes foi efectuada a mudança da via de administração endovenosa para a via oral.

De salientar que para o doente B houve necessidade de substituir a claritromicina oral por cotrimoxazol após resultado de TSA que apresentou resistência ao 1º antibiótico. O custo global deste tratamento foi de 37,54€.

Ambos os doentes tiveram evolução clínica favorável à data de alta.

➤ Aminoglicosídeo + Beta-lactâmico anti-pseudomonas

Este protocolo de antibioterapia foi aplicado apenas a um doente que apresentou doença oncológica como co-morbilidade.

A antibioterapia consistiu na associação de amicacina 500mg de 12 em 12 horas com piperacilina+tazobactam 4,5g de 8 em 8 horas. Completou 10 dias de antibioterapia com um custo total de 99,46€ com boa evolução clínica à data de alta do doente.

Como se pode verificar no Gráfico 12, dos 22 doentes que se submeteram à antibioterapia combinada, dois doentes faleceram durante o internamento por mau prognóstico de entrada ou por agravamento progressivo durante o internamento.

Para 5 doentes houve a necessidade de alteração da antibioterapia inicial proposta após resultado de TSA que mostrou resistência aos antibióticos inicialmente prescritos e ainda por agravamento clínico progressivo com suspeita de envolvimento de outros microorganismos.

Na antibioterapia combinada, 7 doentes iniciaram a antibioterapia com macrólido por via oral.

Para 9 doentes foi preconizada a mudança da via de administração endovenosa para a via oral.

A duração mínima de tratamento, com evolução clínica favorável foi de 5 dias e a máxima foi de 26 dias.

O custo mínimo de tratamento, para doentes com evolução clínica favorável, foi de 20,41€ e o máximo de 196,74€.

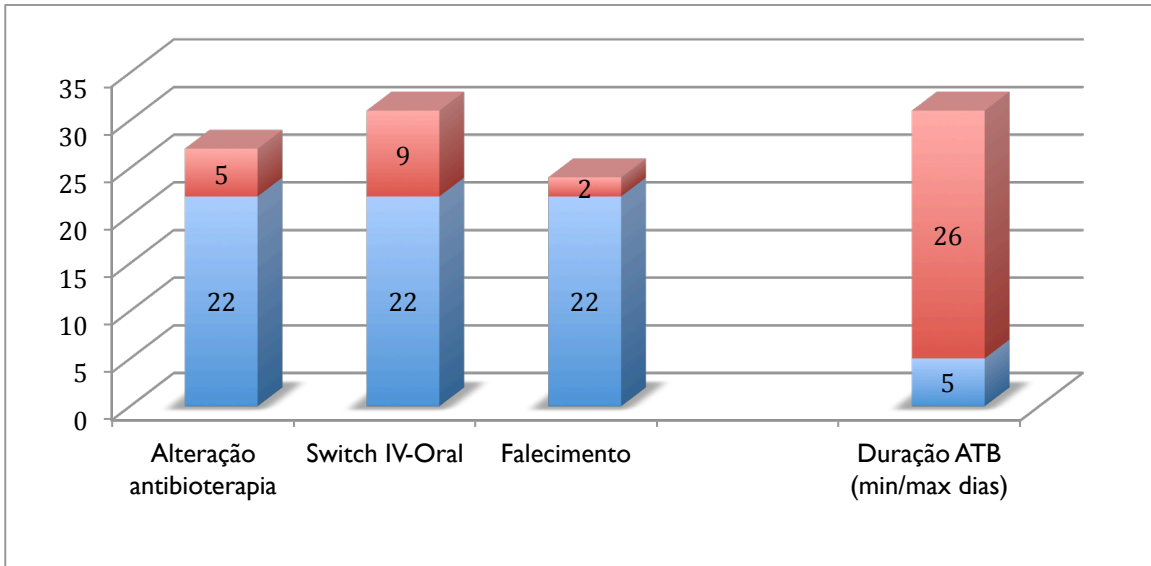


Gráfico 12. Estatística dos doentes com PAC em terapia combinada

Dos 50 doentes estudados, 6 doentes foram admitidos com diagnóstico de entrada de pneumonia de aspiração.

Para o tratamento deste tipo de pneumonia houve quatro abordagens distintas de antibioterapia, distribuídos consoante a classe terapêutica utilizada, tal como ilustrado no Gráfico 13.

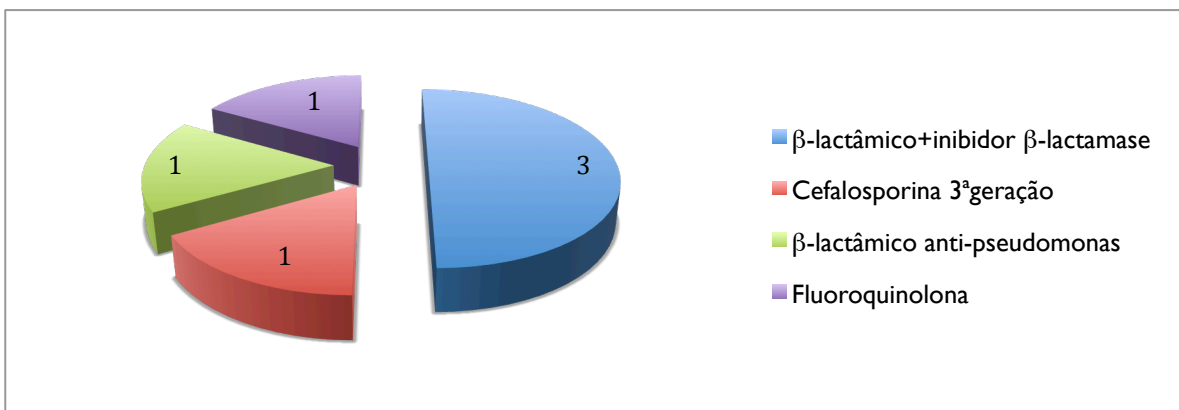


Gráfico 13. Distribuição dos doentes com Pasp por protocolos terapêuticos

➤ Beta-lactâmico+inibidor beta-lactamase

Este protocolo terapêutico foi o preconizado para 3 doentes como mostra a Figura 10.

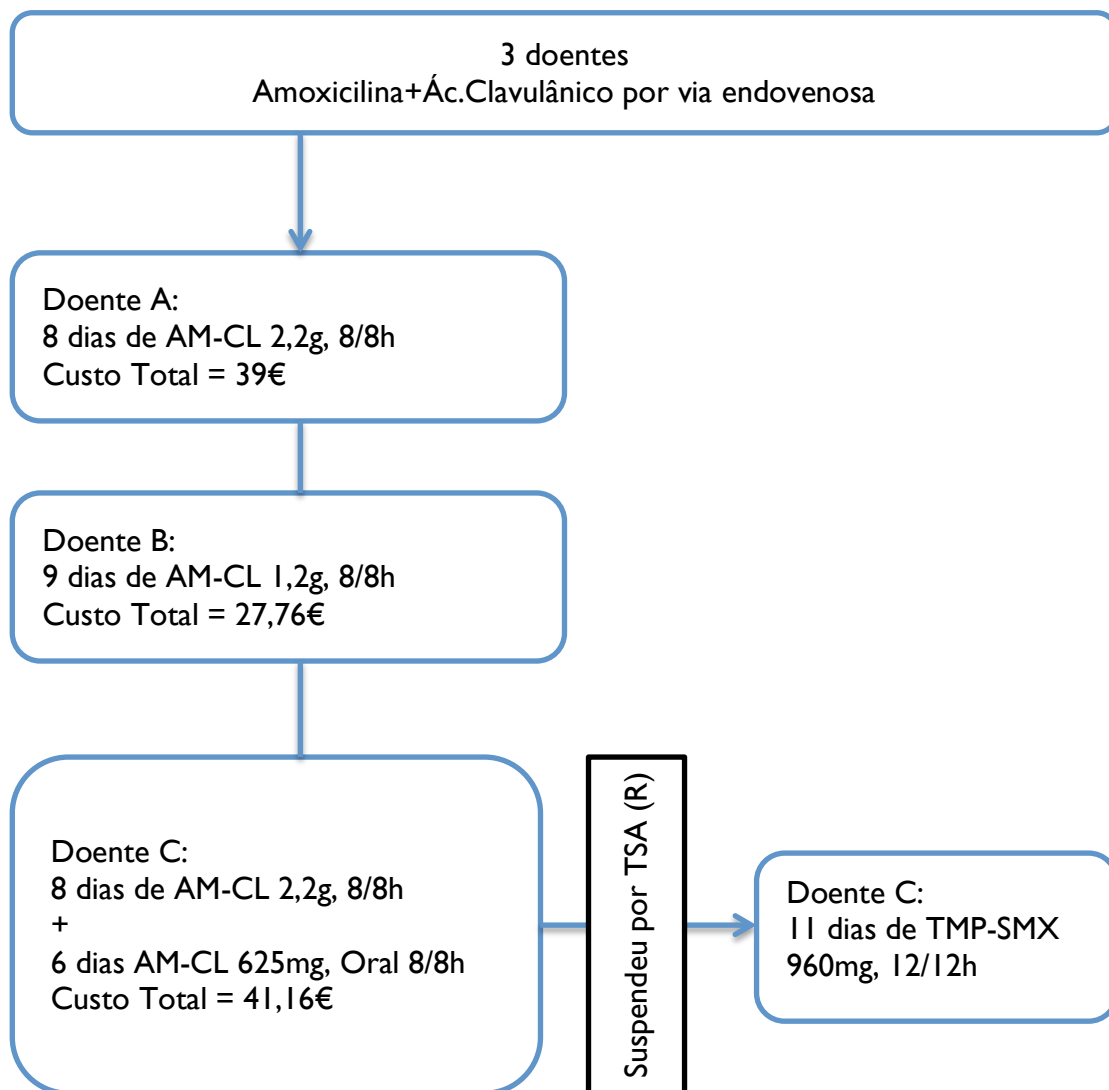


Figura 10. Esquema terapêuticos de doentes com antibioterapia com amoxicilina+ác.clavulânico

Foi isolado no doente A o microorganismo, *Acinetobacter baumannii*, numa urocultura. Faleceu ao 9º dia de internamento.

Ao doente B foi diagnosticado ao 10º dia de internamento, oclusão intestinal pelo que se procedeu à sua transferência para o serviço de Cirurgia I.

Para o doente C, após completar 14 dias de tratamento, houve necessidade de se proceder à substituição do antibiótico inicial pelo cotrimoxazol, após resultado de TSA

com resistência a todos os beta-lactâmicos com beta-lactamases de largo espectro. Este doente teve evolução clínica favorável à data de alta.

➤ Cefalosporina de 3^a geração

Este protocolo de antibioterapia foi preconizado para um doente. O antibiótico utilizado foi a ceftriaxona 1g, administrado por via endovenosa de 24 em 24 horas.

O doente completou 11 dias de tratamento com um custo total de 7,77€ e com evolução clínica favorável à data de alta do doente.

➤ Beta-lactâmico anti-pseudomonas

Para este protocolo de antibioterapia optou-se pela utilização da piperacilina+tazobactam 4,5g.

Este protocolo foi o preconizado para um doente que completou 9 dias de tratamento por via endovenosa de 8 em 8 horas. O custo total do tratamento foi de 68,42€

Ao 6º dia de internamento o resultado de TSA mostrou resistência a todos os beta-lactâmicos com beta-lactamases de largo espectro positivo, no entanto, decidiu-se não alterar a antibioterapia inicial tendo em conta a melhoria clínica verificada. Optou-se por introduzir posteriormente, em ambulatório, a nitrofurantoína (antibiótico que mostrou sensibilidade no TSA).

Este doente apresentou boa evolução clínica à data de alta.

➤ Fluoroquinolona

A fluoroquinolona escolhida para o início da antibioterapia foi a levofloxacina.

Este protocolo de antibioterapia foi o preconizado para um doente porque apresentou alergia às penicilinas.

Iniciou o tratamento com levofloxacina 500mg de 24 em 24h por via endovenosa durante 3 dias passando a via oral ao 4º dia de internamento para mais 2 dias de tratamento, com um custo total de 13,70€.

Este doente apresentou boa evolução clínica à data da alta e com orientação para completar o tratamento oral por mais 3 dias em regime de ambulatorio.

Para os 6 doentes com diagnóstico de pneumonia de aspiração, foram preconizados 4 protocolos de antibioterapia cuja distribuição pelos doentes já foi referenciado anteriormente.

Um dos doentes em tratamento faleceu após 9 dias de internamento por agravamento clínico.

Para os restantes 5 doentes houve evolução clínica favorável com resolução do quadro patológico à data de alta dos doentes.

A duração mínima de tratamento foram de 4 dias com continuação de tratamento oral em ambulatorio e a duração máxima foram de 11 dias.

As co-morbilidades e antecedentes pessoais encontradas nos 6 doentes encontram-se ilustrados o Gráfico 14.

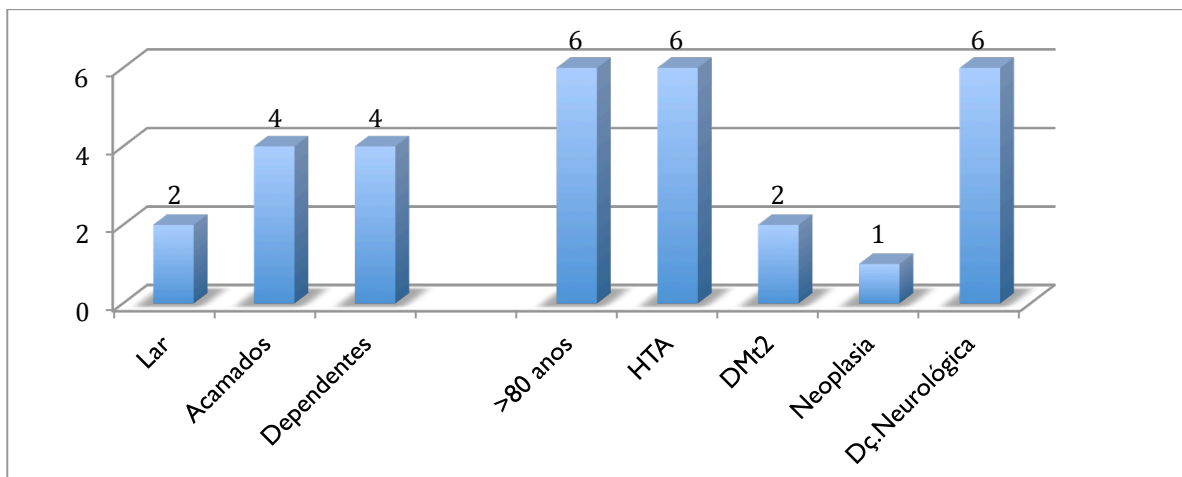


Gráfico 14. Distribuição dos antecedentes pessoais e co-morbilidades encontrados nos doentes com diagnóstico de Pasp

De entre os 50 doentes da amostra estudada, houve um caso de suspeita de pneumonia nosocomial com internamento no serviço de Medicina como ilustrado na Figura 11.

Tratou-se de um doente de 86 anos com internamento prévio, cerca de 6 dias antes, por quadro de hematúria no serviço de Cirurgia na especialidade de Urologia e sem antibioterapia instituída neste mesmo internamento.

Deu entrada no internamento de Medicina por quadro de dificuldade respiratória e febre de início súbito com alterações radiológicas evidentes.

Tem como antecedentes pessoais hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2, anemia microcítica, doença vascular periférica e angioliopoma do rim.

Efectuou colheitas para urocultura e hemocultura.

Iniciou tratamento empírico com terapia combinada com beta-lactâmico anti-pseudomonas e a vancomicina, por via endovenosa.

Cumpriu 12 dias de tratamento com piperacilina+tazobactam 4,5g de 8 em 8h e 4 dias de tratamento com vancomicina 1g de 12 em 12h. Foi efectuado doseamento da vancomicina valorizando o valor obtido no pico.

As hemoculturas foram negativas, todavia, foi isolado na urocultura *Enterococcus faecalis* multissensível apenas resistente à cefuroxima.

Com evolução favorável à data de alta do doente.

O custo total da terapia combinada foi de 122,34€.

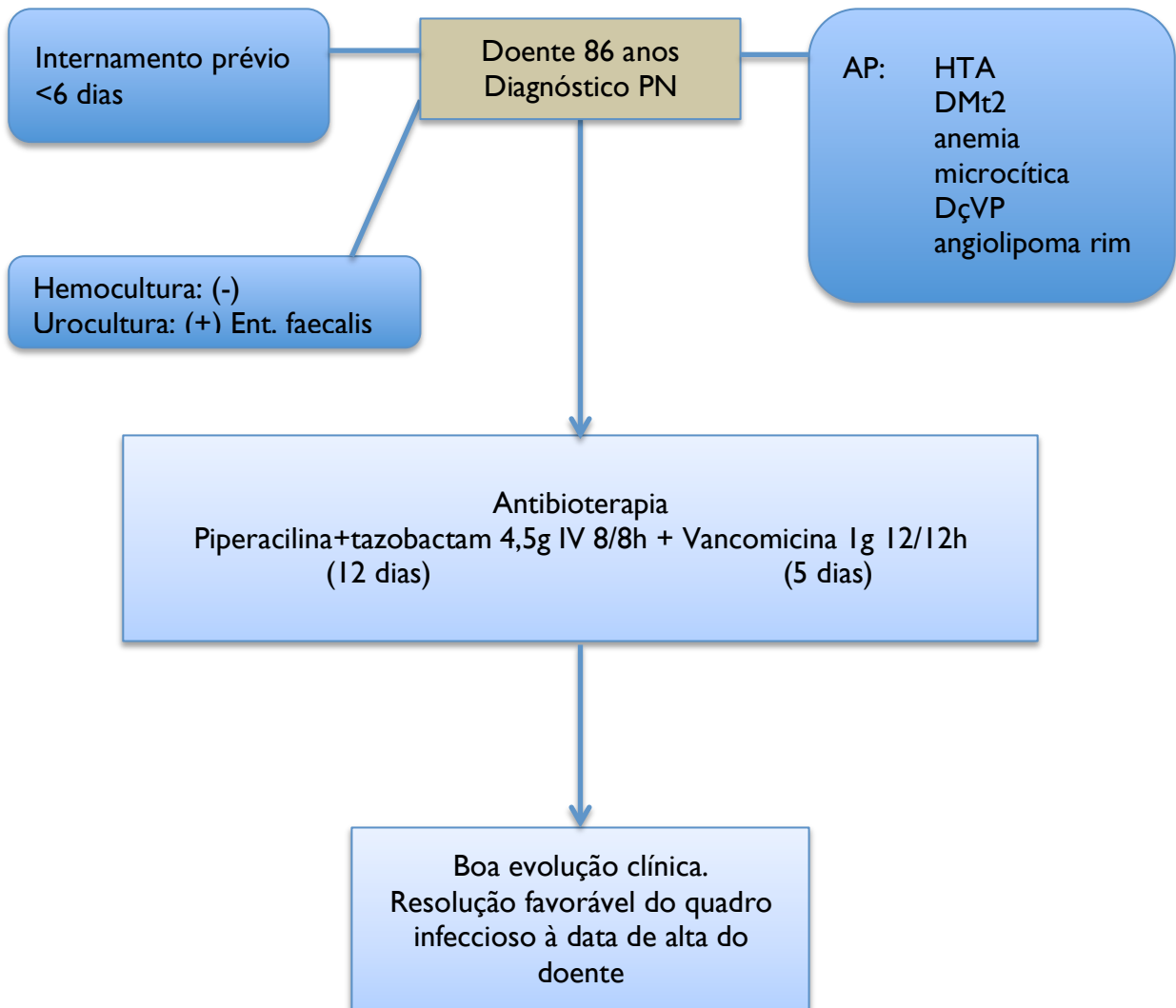


Figura 11. Evolução do doente internado com diagnóstico de PN (HTA, hipertensão arterial, DMt2, Diabetes Mellitus tipo 2, DçVP, Doença vascular periférica,

Parte II – Medidas para melhoria de resultados clínicos e elaboração de protocolos

Após análise dos dados relativos a este estudo retrospectivo, propõem-se algumas medidas que visam melhorar a abordagem ao doente diagnosticado com PAC:

1. Incentivar o registo de informação clínica, o mais detalhado possível

Permitirá ao farmacêutico auxiliar o médico prescritor, sempre que for solicitado, a adaptar a melhor solução terapêutica para cada caso.

2. Uniformização da antibioterapia

Consiste na elaboração de protocolos de antibioterapia para os diferentes tipos de PAC. Nestes protocolos constarão as classes de antibióticos e respectivos fármacos tendo em conta vários factores, tais como:

- maior espectro de acção sobretudo para estirpes mais comuns;
- gravidade da PAC;
- menor resistência cruzada com outros antibióticos;
- existência de formas injectáveis e orais do mesmo fármaco;
- com biodisponibilidades semelhantes;
- menor interacção medicamentos-alimentos;
- menor nº de administrações diárias;
- menor nº de efeitos adversos;
- menor custo;

Quadro 6. Protocolo terapêutico para PAC pouco ou moderadamente severa

**PROTÓCOLO TERAPÊUTICO PARA PAC POUCO OU
MODERADAMENTE SEVERA**

Opção Terapêutica, Oral	Alternativa, Oral	Duração tratamento
β -lactâmico + macrólido	fluoroquinolona	8 dias
Opção terapêutica, IV	Alternativa, IV	Duração tratamento
(β -lactâmico+inibidor β -lactamase + macrólido) OU fluoroquinolona	cefalosporina 2 ^a ou 3 ^a geração + macrólido	8 dias

- β -lactâmico, amoxicilina 1g de 8 em 8 horas;
- macrólido, claritromicina 500mg de 12 em 12 horas (via endovenosa e oral)
- fluoroquinolona, levofloxacina 500mg de 12 em 12 horas (via endovenosa e oral)
- β -lactâmico+inibidor β -lactamase, amoxicilina+ácido clavulânico 1,2g ou 2,2g de 8 em 8 horas para via endovenosa e 625mg de 8 em 8 horas para via oral;
- cefalosporina 2^a geração, cefuroxima 750mg de 12 em 12 horas para via endovenosa e 500mg de 12 em 12 horas para via oral;
- cefalosporina 3^a geração, ceftriaxona 1g a 2g de 24 em 24 horas ou cefotaxima 1g a 2g de 12 em 12 horas ou 8 em 8 horas

Quadro 7. Protocolo terapêutico para PAC grave

PROTOCOLO TERAPÊUTICO PARA PAC GRAVE		
Sem suspeita de P. aeruginosas		
Opção Terapêutica, IV	Alternativa, IV	Duração tratamento
β -lactâmico+inibidor β -lactamase + (macrólido ou fluoroquinolona)	cefalosporina 3 ^a geração + (macrólido ou fluoroquinolona)	10 dias
Com suspeita de P. aeruginosas		
Opção terapêutica, IV	Alternativa, IV	Duração tratamento
β -lactâmico anti-pseudomonas + fluoroquinolona	β -lactâmico ou carbapenem + aminoglicosídeo + fluoroquinolona ou macrólido	10 -14 dias
Perante suspeita de MRSA	+ Vancomicina ou linezolid	

- β -lactâmico+inibidor β -lactamase, amoxicilina+ácido clavulânico 1,2g a 2,2g de 8 em 8 horas 625mg de 8 em 8 horas para via oral;
- macrólido, claritromicina 500mg de 12 em 12 horas (via endovenosa e oral);
- fluoroquinolona, levofloxacina 500mg de 12 em 12 horas (via endovenosa e oral) ou ciprofloxacina 400mg de 8 em 8 horas via endovenosa;
- β -lactâmico anti-pseudomonas, piperacilina+tazobactam 4,5g de 8 em 8 horas ou ceftazidima 2g de 8 em 8 horas;
- carbapenem, meropenem 500mg ou 1g de 8 em 8 horas ou imipenem+cilastatina 500mg+500mg de 8 em 8 horas;
- cefalosporina 3^a geração, ceftriaxona 1g a 2g de 24 em 24 horas ou cefotaxima 1g a 2g de 12 em 12 horas ou 8 em 8 horas;
- aminoglicosídeo, amicacina 15mg/kg/dia de 8 em 8 horas ou 12 em 12 horas

3. Incentivar o cumprimento da duração de tratamento e da mudança da via endovenosa-oral

O farmacêutico hospitalar terá um papel fundamental nesta medida, tendo o dever de alertar o médico prescriptor para a duração do tratamento com determinado antibiótico, e ainda, na possibilidade de conversão da via de administração endovenosa para via oral. Esta medida poderá ser implementada com recurso ao sistema informático, por exemplo, com a criação de alertas sobre a linha de prescrição do antibiótico. Esta duração do tratamento estará de acordo com os protocolos terapêuticos estabelecidos.

4. Propor a introdução na adenda ao FHNM da levofloxacina

A levofloxacina, uma fluoroquinolona, integra os protocolos de antibioterapia da maioria das orientações clínicas elaboradas pelas sociedades científicas internacionais, incluindo a Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Logo, torna-se necessário incluir este fármaco na adenda do FHNM, para que seja disponibilizado para utilização sempre que se justifique, ao abrigo dos protocolos terapêuticos propostos.

Esta proposta será enviada para a Comissão de Farmácia e Terapêutica do Hospital da Horta para apreciação.

Propõem-se igualmente algumas recomendações:

- Reavaliação clínica no final das 48 a 72 horas de início de tratamento;
- Ajustar protocolos terapêuticos após reavaliação perante melhoria ou agravamento clínico;
- Avaliar a possibilidade de se efectuar a mudança da via de administração endovenosa para via de administração oral após reavaliação clínica com estabilização hemodinâmica e disponibilidade para a via oral do doente;
- preferencialmente esta mudança deverá ser efectuada optando por antibióticos da mesma classe terapêutica.
- Ajuste de doses perante doentes com insuficiência renal;
- Alertar para a ocorrência de efeitos adversos decorrentes da administração de antibióticos;

- Proceder ao doseamento da vancomicina e proceder ao ajuste de dose sempre que necessário;
- Vigiar e alertar para um possível aumento de estirpes resistentes aos macrólidos e fluoroquinolonas.

DISCUSSÃO.

IV. DISCUSSÃO

Tratou-se de um estudo retrospectivo no qual se pretendeu avaliar a conformidade da prescrição no serviço de Medicina face à utilização preconizada nos protocolos terapêuticos elaborados pelas sociedades científicas, nomeadamente pela Sociedade Portuguesa de Pneumologia, para o tratamento dos doentes com diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade, pneumonia de aspiração e pneumonia nosocomial.

Com este estudo pretendeu-se igualmente avaliar os custos directos com a antibioterapia, prescrita em internamento aos doentes segundo a gravidade da patologia, antecedentes pessoais, co-morbilidades e ainda prevalência de resistências.

A pneumonia continua a ser uma das patologias respiratórias mais relevantes em Portugal tem vindo a aumentar progressivamente desde 2002 a taxa de internamento por essa patologia, com um aumento global de cerca de 27,7%^(21,22).

É nos doentes situados na faixa etária superior a 80 anos que se verifica uma maior taxa de internamento e com maior prevalência nos doentes do sexo masculino. Esse facto explica-se pela avançada idade que normalmente se faz acompanhar pela presença de co-morbilidades diversas, como as doenças crónicas. Outros dos factores que podem influenciar a prevalência de pneumonias nesta faixa etária poderão ser o estatuto sócio-económico, a falta de acesso aos cuidados de saúde primários ou falta de cuidados de higiene, entre outros.

Representa a primeira causa de morte por patologias respiratórias em Portugal, com uma taxa de mortalidade de cerca de 20%^(21,22). E como seria de esperar, as mortes ocorrem mais frequentemente em internamento, representando cerca de 18%. Normalmente o internamento é proposto para o tratamento de formas mais graves de pneumonias ou para doentes em que não se assegura um tratamento correcto em ambulatório.

De facto, neste estudo retrospectivo de 50 doentes internados no serviço de Medicina, o número de internamento foi bastante superior na faixa etária de mais de 80 anos. Esse facto não é alheio a uma maior prevalência de co-morbilidades, como as doenças crónicas, para os doentes mais idosos normalmente associados a um estado de saúde mais debilitado. As co-morbilidades mais frequentemente encontradas neste grupo de

doentes foram a hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilhação auricular, entre outros, todos eles classificados como factores de risco ou factores modificadores que condiciona, de certa forma, a escolha do protocolo de antibioterapia para início de tratamento da pneumonia.

Apesar do estudo ser relativo à pneumonia adquirida da comunidade, aquando da pesquisa pelos registos clínicos verificou-se que existia uma codificação, demasiado extensa, para classificar todo e qualquer pneumonia. Essa extensa codificação tornou mais moroso e difícil reunir os doentes que satisfizeram os requisitos para a amostra global.

Outras das dificuldades encontradas foi a falta ou escassa informação clínica informatizada descrita nos processos clínicos dos doentes o que dificultou, por exemplo, saber-se o momento em que algum doente voltou a ter a disponibilidade para a via oral. Os registos clínicos, quando bem detalhados, são úteis não só para a classe médica mas também para outros profissionais de saúde, nomeadamente farmacêuticos, pois permite uma melhor gestão do medicamento com impacto positivo sobretudo na redução dos custos com medicamentos para além de se poder adequar a forma farmacêutica e via de administração evitando desperdício de recursos de saúde e melhorando o bem estar do doente.

Olhando para o número de doentes falecidos, neste estudo foram 10, o que poderá ir ao encontro ao valor da média global nacional exposto no relatório do Observatório Nacional das doenças respiratórias.

Pela falta de registos clínicos não foi possível avaliar o cumprimento dos critérios para internamento/tratamento propostos sobretudo pelas duas metodologias internacionais mais conhecidas actualmente, CURB-65 e PSI. Estas metodologias são úteis porque permitem orientar o clínico na decisão de internar ou não o doente perante um diagnóstico de PAC, na necessidade de efectuar-se exames complementares de diagnóstico, como sejam as culturas e ainda permitem direccionar a antibioterapia perante a gravidade da doença, evitando o uso indevido de antibióticos de largo espectro, que poderá conduzir ao aparecimento de casos de resistência antibiótica ou mesmo infecções intra-hospitalares^(5,6).

Estima-se que, ainda, existe uma taxa elevada de internamento mesmo para doentes com baixo grau de severidade e com baixo risco de mortalidade⁽⁶⁾.

Existe ainda alguma resistência à adesão dos clínicos às metodologias para a decisão de internamento/tratamento pois, de alguma forma, verificam-se algumas limitações como sejam, o peso excessivo da idade ou à não valorização dos factores sociais do doente⁽⁸⁾.

No entanto, estas metodologias aliadas a uma criteriosa avaliação clínica, incluindo os factores sociais, provaram ser uma mais valia tanto na decisão de internamento como na decisão pelo protocolo de antibioterapia consoante a gravidade da doença, limitando muito significativamente a utilização, muitas vezes indevida, de antibióticos de largo espectro perante qualquer grau de severidade da doença, comprovando-se igualmente o não aumento da mortalidade a 30 dias⁽²³⁾.

Outra das implicações de um internamento excessivo em doentes com baixo risco de mortalidade é o risco aumentado de ocorrência de infecção nosocomial com consequente aumento dos dias de internamento o que provocará, invariavelmente, um aumento nos custos tanto em medicamentos como nos outros recursos de saúde.

A etiologia da PAC está estudada e documentada sendo os microorganismos mais prevalentes os indicados no Quadro 6. Segundo um painel de peritos^(8,9) apenas em 20% de todos os casos de PAC se consegue isolar o agente microbiano tal como nos doentes internados e a identificação consegue-se em 20% dos casos através do exame directo da expectoração e 7% através de hemoculturas.

No entanto a realização de um exame bacteriológico através da expectoração não é consensual^(5,6,8) uma vez que poderão ocorrer contaminações resultando em falsos positivos, tanto pela dificuldade da recolha “pura” como pela própria dificuldade do doente em expulsar correctamente a quantidade necessária de muco para permitir a validação da colheita.

Normalmente este tipo de colheita está recomendado apenas em casos mais graves de PAC, em doentes com agravamento clínico apesar de antibioterapia empírica, para doentes suspeitos de contaminação por *Mycobacterium tuberculosis* ou ainda perante um resultado positivo na detecção de antígenos na urina para a *Legionella pneumophila*^(5,6).

Neste estudo retrospectivo, 39 doentes realizaram algum tipo de estudo bacteriológico quer por hemocultura, urocultura ou colheita de expectoração.

Quadro 8. Prevalência dos microorganismos segundo o local de tratamento (Adaptado de Recomendações de Abordagem Diagnóstica e Terapêutica da Pneumonia da Comunidade em Adultos Competentes – SPP 2003)

Microorganismo	Ambulatório (%)	Meio hospitalar(%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1-36	7-76
<i>Haemophilus influenzae</i>	0-14	1-11
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1-26	0-29
<i>Staphylococcus aureus</i>	0-1	0-4
<i>Legionella spp.</i>	0-3	0-16
Bacilos entérico gram negativos	0-1	0-7
<i>chlamydia pneumoniae</i>	0-16	0-18
<i>chlamydia psittacci</i>	0-3	0-3
<i>coxiella burnelli</i>	0-3	0-3
<i>virus Influenza</i>	0-19	0-16
outros virus	0-14	0-10

O exame bacteriológico da expectoração foi efectuado em 7 doentes sendo isolado em cada um dos doentes um tipo de microorganismo: *K.pneumoniae*, *S.marcescens*, *S.aureus*, *E.cloacae*, *E.coli* sendo que a *P.aeruginosa* foi isolada em dois doentes.

Aparentemente e após análise exclusivamente dos registos clínicos apenas em 4 doentes se justificou o exame bacteriológico da expectoração por apresentarem critérios para tal, tais como: suspeita de *Mycobacterium tuberculosis* (tosse produtiva com pelo menos 15 dias de duração), antecedente pessoal de tuberculose e agravamento clínico apesar de antibioterapia de largo espectro e pelo menos durante 6 dias. Em um doente foi efectuada pesquisa de antigénio para *Legionella pneumophila* na urina com resultado negativo.

Quanto às restantes culturas, os microorganismos que foram identificados com maior prevalência foram a *E.coli*, *Candida albicans*, *K. pneumoniae* multirresistente, *P. aeruginosa* sobretudo na expectoração. Foram ainda identificados *S. epidermidis* e *S. capitis*, microorganismos naturalmente presente no organismo humano⁽²⁴⁾, nomeadamente na pele e nas glândulas sebáceas. São considerados patogénicos oportunistas e muito provavelmente foram identificados como sendo flora de contaminação.

Tendo em conta os microorganismos mais prevalentes descritos no Quadro 5. verificamos que, nesta amostra de 50 doentes, não encontramos equivalência pois todos os agentes patogénicos isolados não são característicos da PAC.

Apenas em um doente foi isolado *Streptococcus pneumoniae*, microorganismo característico da PAC, estimado em 20% dos casos de PAC.^(5,6,8)

Relativamente à antibioterapia, como já foi referido, foram elaboradas orientações terapêuticas pelas sociedades científicas, de entre as mais importantes e que geram maior consenso entre a comunidade médica, as orientações da ISDA/ATS e a BTS e em Portugal a da Sociedade Portuguesa de Pneumologia.

A SPP sugere como protocolo para a PAC a associação um beta-lactâmico+inibidor beta-lactamase com um macrólido ou o tratamento em monoterapia com uma fluoroquinolona. Como tratamento alternativo, sugere a substituição do macrólido por doxiciclina.

Essa substituição provavelmente dependerá da taxa de resistência local aos macrólidos.

Para os 21 doentes tratados inicialmente em monoterapia, tendo em conta a evolução clínica da maioria dos doentes e mesmo o número de falecimentos, não pareceu a estratégia mais adequada para o tratamento da PAC nestes doentes.

Em nenhuma orientação clínica das referidas anteriormente, recomenda o protocolo de monoterapia em internamento, apenas em casos muito excepcionais, tais como a via oral não disponível, factores sociais associados ou a certeza do não cumprimento da antibioterapia em ambulatório, pneumonia precoce sem factores de risco associado. De facto, para a monoterapia em internamento apenas estaria indicada uma fluoroquinolona com boa actividade contra pneumococcus, como a levofloxacina^(25,26).

Para a análise dos resultados procedeu-se à distribuição dos 21 doentes em subgrupos consoante a opção por um antibiótico para o início de tratamento: grupo que iniciou com amoxicilina+ác.clavulânico, grupo que iniciou com ceftriaxona, o grupo que iniciou com piperacilina+tazobactam, o grupo que iniciou com levofloxacina.

Para o grupo de doentes que iniciaram o tratamento com amoxicilina+ác.clavulânico verificamos que para 3 doentes houve necessidade de associar mais um antibiótico, a claritromicina, o que indica a alteração para a terapia combinada segundo as recomendações da SPP.

Comparando os únicos dois doentes que completaram verdadeiramente a monoterapia instituída com a diferença de que um completou o tratamento exclusivamente por via endovenosa enquanto o outro doente iniciou a terapêutica por via endovenosa com uma duração total de 6 dias passando à via oral e completando o tratamento por mais 6 dias, concluímos que, em termos de custos, para este último doente conseguiu-se uma redução de quase 50% relativamente ao primeiro doentes (40,09€ Vs 20,30€).

Quanto aos outros doentes, analisando a evolução em internamento, chega-se à conclusão que a adopção da antibioterapia como monoterapia não terá sido a mais adequada (tanto pelos antecedentes pessoais que apresentavam como pelas co-morbilidades associadas) o que levou ao aumento do custo do internamento (107,91€ e 98,50€) com antibioterapia.

Para o grupo de 5 doentes tratados com ceftriaxona em monoterapia, apenas a ERS recomenda esta opção terapêutica para doentes em internamento. Os resultados clínicos, de um modo geral, foram positivos.

Poder-se-ia, contudo, para dois doentes que faleceram poucos dias após internamento, ter optado por uma estratégia mais agressiva de antibioterapia de acordo com os registos clínicos.

Pelo menos para um doente (doente E) e após análise dos registos clínicos, possivelmente, poder-se-ia ter alterado a terapêutica endovenosa para a via oral mais precocemente o que levaria a uma redução de sensivelmente 16,69€ tal como demonstrado no Quadro 7.

Quadro 9. Comparação de custos de diferentes protocolos terapêutico para o mesmo doente

Início tratamento, IV	Duração tratamento	S W I T C H	Terapêutica IV	Duração tratamento	Custo Total
Ceftriaxona 1g 24/24h	7 dias		Amox+Ac.Clav 1,2g, 8/8h	6 dias	23,45€
Protocolo alternativo					
Início tratamento, IV	Duração tratamento		Terapêutica oral	Duração tratamento	Custo Total
Ceftriaxona 1g 24/24h	5 dias		Amox+Ac.Clav 625mg, 8/8h	9 dias	6,76€

Neste grupo de doentes, existiu um dado relevante em que o prolongamento da terapêutica por via endovenosa foi menos dispendioso do que a alteração natural da terapêutica endovenosa para a via oral como demonstrado na Figura 12..

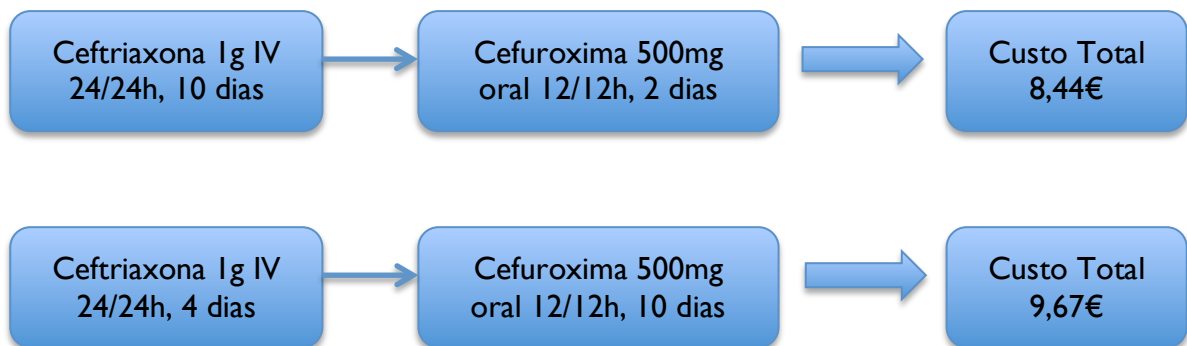


Figura 12. Comparação de custos associados ao tratamento com cefalosporinas

A razão pela qual esta situação ocorreu foi porque a única variável tida em conta foi o preço unitário do antibiótico. Apesar de, nesta situação, o custo total ser inferior na terapêutica prolongada por via endovenosa não se contabilizaram, os restantes recursos (humanos, tempo de enfermagem) e materiais, com sejam as seringas, agulhas, luvas, entre outros, que previsivelmente aumentaria o custo global do tratamento.

De entre os 21 doentes, apenas em um doente iniciou a terapêutica com levofloxacina⁽²⁷⁾, uma fluoroquinolona de 3ª geração com boa cobertura pneumocócica.

Esta quinolona apresenta semelhante biodisponibilidade tanto para a via endovenosa como para a oral, o que permite, sem perda de efectividade^(13,15), a alteração da via de administração endovenosa para oral para além de permitir uma redução do tempo de internamento com claras vantagens tanto para o doente reduzindo o tempo de exposição a possíveis novas infecções como reduzindo os gastos nos recursos de saúde.

Esta opção terapêutica vem ao encontro das recomendações clínicas já referidas anteriormente.

O custo total de internamento com uma duração de três dias foi de 12,17€ com indicação de completar a terapêutica em ambulatório por via oral.

Para o grupo de 7 doentes que iniciaram terapêutica com piperacilina+tazobactam apenas um cumpriu com os requisitos para tratamento em monoterapia por se tratar de um doente oncológico, no qual se recomenda o início do tratamento com um antibiótico de largo espectro com cobertura para *Pseudomonas aeruginosa*^(28,29) completando 10 dias de tratamento com um custo total de 76,02€.

Dois doentes (doentes F e G) são portadores de várias patologia agravadas pela presença de várias co-morbilidades e tendo em conta o prognóstico de entrada talvez fosse mais recomendado iniciar-se com terapia combinada para cobrir tanto os agentes patogénicos mais comuns como os atípicos.

Analisando mais detalhadamente os restantes doentes, excluindo o doente (doente A) que faleceu ao 3º dia de internamento, verifica-se que os custos foram, respectivamente para os doentes C, D e E de 68,42€ (9 dias de tratamento), 98,83€ (13 dias de tratamento) e 83,62€ (11 dias de tratamento).

No contexto da redução de custo e após análise dos registo clínicos, poder-se-ia ter optado pela mudança de via de administração para a via oral após 5 dias de tratamento pelo menos para os doentes D e E obedecendo à política de descalonamento da terapêutica^(8,30) após evolução clínica favorável durante o internamento e início da terapêutica empírica, o que permitira uma redução de custos e possivelmente redução do tempo de internamento.

Recomenda-se que sejam administrados antibióticos com o mesmo princípio activo ou, em alternativa, um antibiótico pertencente à mesma classe mas disponível em via oral.

O tempo de tratamento para os doentes diagnosticados com PAC, dependendo da gravidade e da evolução clínica do doente, pode variar entre um mínimo de 7 dias e um máximo de 21 dias para infecções por bacilos gram negativos.

Avaliando o total dos 21 doentes tratados em monoterapia e excluindo os doentes que faleceram, pode-se concluir que o tempo de tratamento está de acordo com o estipulado pelas orientações clínicas sendo o mínimo obtido de 3 dias e um máximo de 23 dias.

Para os restantes 22 doentes foi-lhes instituída que foram distribuídos em três subgrupos para melhor análise dos resultados.

A opção pela antibioterapia combinada traz vantagens no sentido de se conseguir obter um maior espectro de acção e mesmo produzir um efeito sinérgico entre os antibióticos e demonstrou-se conseguir um número inferior de mortalidade^(5,6,10,31). No entanto poderá trazer inconvenientes tais como a exacerbação do efeitos secundários bem como, provavelmente, o aumento dos custos por tratamento.

Dezanove dos doentes iniciaram a terapêutica combinada com amoxicilina+ác.clavulânico associado à claritromicina o que vem ao encontro da recomendação da SPP como primeira linha escolha terapêutica.

Um dado relevante, foi a opção de início de tratamento de 7 doentes com amoxicilina+ác.clavulânico por via endovenosa mas com claritromicina imediatamente por via oral apesar da biodisponibilidade ser reduzida em cerca de 50% pelo efeito de primeira passagem.

Em 4 doentes (doentes A, B, C e D) a dose administrada de claritromicina foi de 250mg de 12 em 12h e pressupõe-se a baixa gravidade da PAC. Deste modo, talvez se justificaria outra opção terapêutica, em monoterapia, com levofloxacina (7 dias de tratamento, inicialmente, 3 dias por via endovenosa completando com mais 4 dias por via oral, dependendo da disponibilidade da via oral do doente)

Apesar de cumprir as recomendações da SPP no que toca à opção terapêutica, existe algum contra senso no que toca à via de administração, pois o que está preconizado é iniciar

preferencialmente todos os doentes por via endovenosa, reavaliar 48 a 72h após o início de tratamento e alterar para a via oral cumprindo os requisitos já descritos anteriormente.

Para um dos doentes (doente D), ilustrado na Figura 13, que iniciou a antibioterapia com a combinação IV+ORAL, durante o internamento houve suspeita de pneumonia nosocomial e a estratégia adoptada foi a prescrição em monoterapia de piperacilina-tazobactam que cumpriu 13 dias de tratamento e mais 8 dias de tratamento com ceftriaxona.

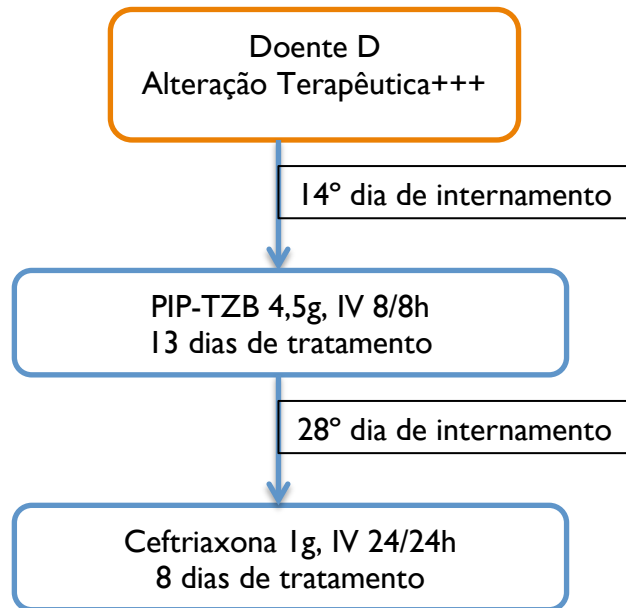


Figura 13. Alterações de antibioterapia do doente durante o internamento

As orientações clínicas recomendam, em casos de suspeita de pneumonia nosocomial, e, tendo em conta os factores de risco presentes, a associação de um beta-lactâmico com cobertura para *Pseudomonas aeruginosa* mais aminoglicosídeo ou quinolona.

Em casos mais graves (com mais de 2 factores de risco) associa-se um antibiótico com cobertura para MRSA.

Para os 11 doentes que iniciaram a antibioterapia combinada exclusivamente por via endovenosa, verifica-se que os doentes A e B não cumpriram com a recomendação da mudança da via de administração para a via oral o que representou um custo total de, respectivamente 112,66€ e 196,74€, como demonstrado na Figura 14.

<p>Doente A: 7 dias de AM-CL 1,2g, 8/8h 7 dias de CLARITRO 500mg, 12/12h Custo Total = 112,66€</p>	<p>Doente B: 11 dias de AM-CL 2,2g, 8/8h 11 dias de CLARITRO 500mg, 12/12h Custo Total = 196,74€</p>
--	--

Figura 14. Custo total de dois doentes que cumpriram a antibioterapia exclusivamente pela via de administração endovenosa.

Esta mudança de via de administração poderia ter sido efectuada, não existindo nenhuma contra-indicação nos registos clínicos, o que levaria a uma redução dos custos na ordem dos 60-70%.

Para os restantes doentes (E, F, G, H, I, J e K) cumpriu-se a recomendação da mudança da via de administração para oral, no entanto, para alguns doentes não se sabe se essa mudança poderia ter ocorrido mais precocemente.

De todos os doentes que cumpriram o protocolo de tratamento com amoxicilina+ác.clavulânico associado à claritromicina, verifica-se que:

- a) apenas 11 doentes cumpriram com as recomendações de início de tratamento por via endovenosa;
- b) 7 doentes iniciaram com o macrólido por via oral;
- c) apenas 8 doentes cumpriram com a recomendação de passagem de via endovenosa para a via oral mas nem sempre na altura mais adequada, normalmente com um prolongamento excessivo de terapia endovenosa, tendo em conta o estado clínico do doente.
- d) existe uma certa heterogeneidade nas prescrições de antibioterapia sobretudo nas opções pelas vias de administração.

A opção pela antibioterapia mais agressiva adequa-se a doentes sobretudo com patologia oncológica com risco aumentado de neutropenia e a doentes com risco elevado de desenvolvimento de co-infecções.

A opção antibiótica por uma cefalosporina de 3ª geração em detrimento da amoxicilina+ác.clavulânico justifica-se apenas para os doentes que manifestam alergia às penicilinas, porque não existe evidência clínica sobre a superior sensibilidade da cefalosporina em relação à amoxicilina+ác.clavulânico, aliás, alguns estudos^(5,6) referem que a

incidência de infecções hospitalares por *C. difficile* advém da utilização excessiva de cefalosporina. De recordar que a amoxicilina+ác.clavulânico apresenta melhor cobertura aos agentes anaeróbios do que as cefalosporinas.

A vantagem da opção por uma cefalosporina de 3ª geração, sobretudo a ceftriaxona, poderá ser pela frequência diária de administração, uma vez por dia enquanto que para a amoxicilina+ac.clavulânico requer três administrações diárias.

No entanto, salienta-se que a mudança da via de administração endovenosa para a via oral é mais facilitada para a amoxicilina+ác.clavulânico sem haver necessidade de mudança de classe terapêutica.

Outra opção terapêutica, sobretudo para doentes oncológicos, consiste na associação de um aminoglicosídeo e beta-lactâmico com actividade anti-pseudomonas, para se conseguir uma boa cobertura aos agentes gram negativos e às pseudomonas, um dos agentes responsáveis por infecções intra-hospitalares. Este protocolo foi preconizado para um doente com boa evolução clínica.

Existe consenso entre as diferentes orientações clínicas das sociedades científicas no que toca ao tratamento perante uma suspeita de pneumonia de aspiração. Neste tipo de pneumonia a prevalência de infecção por agentes patogénicos anaeróbios é elevada, logo a escolha da antibioterapia terá que ser adequada de modo a cobrir também os agentes anaeróbios.

Assim a escolha deverá recair sobre a utilização da amoxicilina+ác.clavulânico, piperacilina+tazobactam ou ainda a clindamicina.

Nesta amostra (6 doentes), houve concordância com as orientações clínicas tanto nacionais como internacionais com a utilização dos antibióticos recomendados para o efeito.

À excepção de duas situações em que a escolha da antibioterapia recaiu sobre a ceftriaxona e levofloxacina, esta última pela doente apresentar alergia às penicilinas. No entanto não foi encontrada na literatura evidência clínica que suporte a utilização destes dois antibióticos na pneumonia de aspiração. Apesar da aparente não concordância com as recomendações, a evolução clínica destes dois doentes foi favorável com resolução do quadro clínico à altura da alta.

Nesta população de 50 doentes estudados, houve um caso de suspeita de pneumonia nosocomial. Com internamento prévio (há menos de 6 dias) num outro serviço de internamento por hematúria mas sem antibioterapia prévia.

As orientações clínicas para o início de tratamento para a pneumonia nosocomial incluem a avaliação de factores de risco associado ao doente internado, à prevalência dos microorganismos mais frequentes causadores de PN e às opções terapêuticas de modo a cobrir estes mesmo agentes patogénicos⁽¹⁹⁾.

Assim, regra geral, a cobertura antibiótica deverá incidir sobre as *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA ou mesmo *Acinetobacter baumannii*.

O algoritmo para a escolha mais adequada de antibioterapia já foi descrito anteriormente.

Para este doente específico a opção terapêutica recaiu sobre a associação piperacilina+tazobactam e vancomicina, porque analisando os antecedentes deste doente conclui-se que existem factores de risco (idade superior a 85 anos, internamento prévio e aparecimento de pneumonia tardia confirmadas por imagens radiológicas) que justificam a possibilidade de infecção por MRSA.

No entanto a vancomicina foi suspensa após hemocultura negativa apenas sendo isolada na urocultura *Enterococcus faecalis*.

Cumpriu 12 dias de piperacilina+tazobactam com evolução clínica favorável.

CONCLUSÃO

V. CONCLUSÃO

Para esta amostra, verificou-se que o grande número de doentes hospitalizados vem ao encontro da média nacional situando-se na faixa etária dos mais de 80 anos.

A recolha de amostras para culturas microbianas não é uma obrigatoriedade, recomenda-se apenas nos casos mais graves de PAC, quando se verifica um agravamento clínico apesar da antibioterapia empírica já preconizada ao doente ou nas suspeitas de infecção por agentes patogénicos atípicos como o *Mycobacterium tuberculosis* ou *Legionella pneumophila*. No entanto para a grande maioria dos doentes realizou-se esse procedimento e os resultados obtidos não foram concordantes com a prevalência dos microorganismos presentes na PAC.

Verificou-se ainda que, analisando apenas os registos clínicos, em nenhum momento se aplicou nenhuma das metodologias propostas, CURB-65 e PSI, para se avaliar a necessidade de internamento para tratamento da PAC.

Constatou-se alguma heterogeneidade na escolha da antibioterapia preconizada para os doentes com PAC, sobretudo quando adoptado o esquema em monoterapia.

Utilizaram-se quatro classes diferentes de antibióticos: amoxicilina+ácido clavulânico, ceftriaxona, levofloxacina e piperacilina+tazobactam.

Para os doentes sujeitos a terapia combinada verificou-se uniformidade na escolha da antibioterapia: amoxicilina+ácido clavulânico + claritromicina, ceftriaxona + claritromicina e ampicilina + piperacilina+tazobactam.

De notar que foram muitos poucos os casos em que se optou por uma fluoroquinolona, a levofloxacina, talvez por este antibiótico ainda ser considerado no Hospital da Horta um medicamento extra formulário.

Verificou-se falta de rigor na adopção da recomendação da mudança da via de administração endovenosa para a via oral logo que possível respeitando os requisitos já descritos anteriormente.

Excepto, em alguns poucos casos, saliente-se que a duração da terapêutica antibiótica foi ao encontro das recomendações internacionais.

Desenvolveram-se medidas que visam melhorar a abordagem terapêutica ao doente diagnosticado com PAC:

- 1) Incentivar o registo de informação clínica, o mais detalhado possível
- 2) Uniformização da antibioterapia através da elaboração de protocolos para os diferentes tipos de PAC
- 3) Incentivar o cumprimento da duração de tratamento e da mudança da via endovenosa-oral
- 4) Propor a introdução na agenda ao FHNM da levofloxacina

Esta proposta tem como desígnio ser enviada para a Comissão de Farmácia e Terapêutica do Hospital da Horta para apreciação.

A análise dos resultados identificou a existência da necessidade de elaborar linhas orientadoras de tratamento adoptadas à realidade local, de modo a melhorar os resultados clínicos, a evitar o aumento de tempo de internamento e também com a perspectiva da minimização de custos com antibióticos.

ANEXO I.

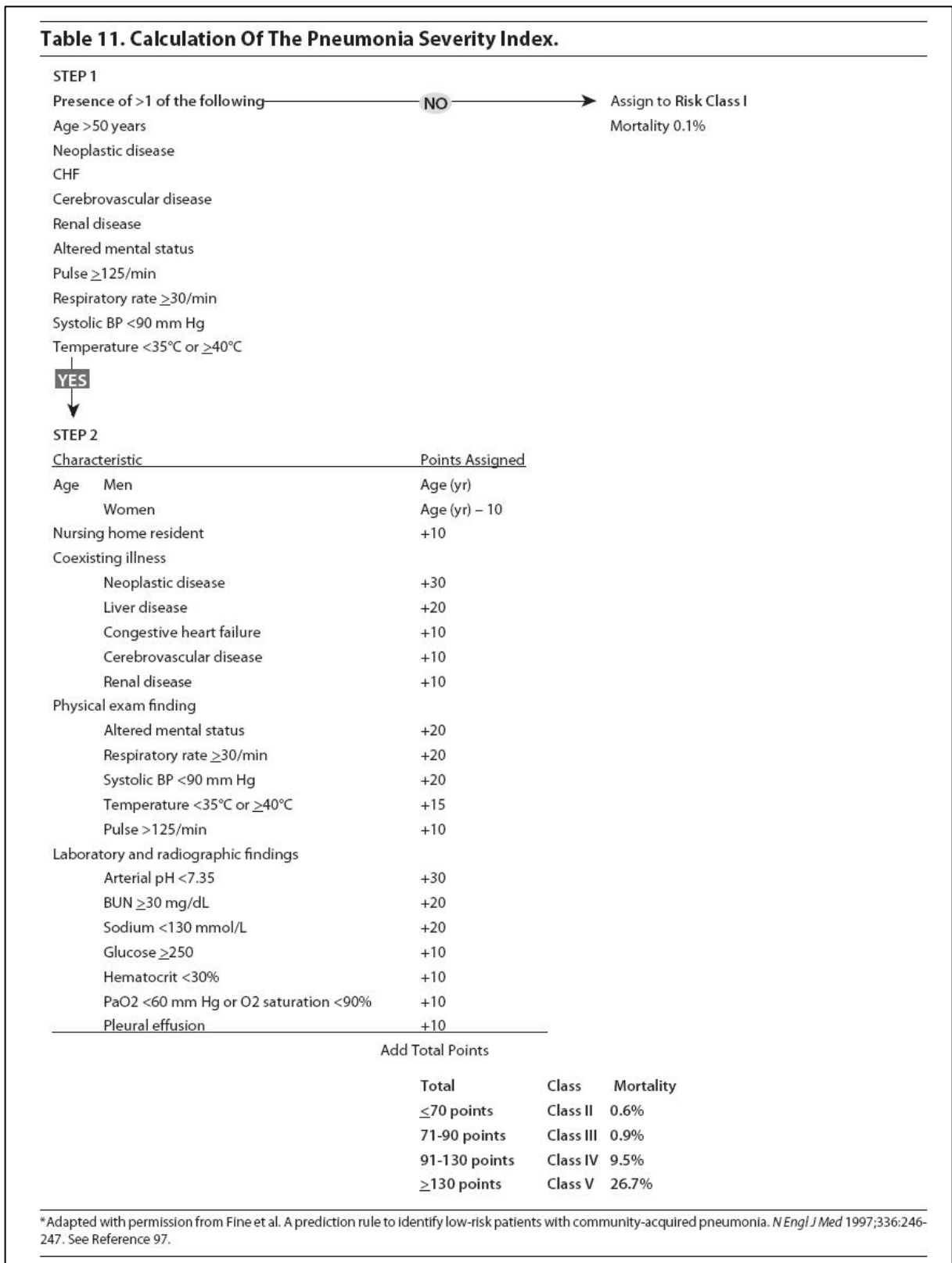


Figura A. Algoritmo e sistema de pontuação de PSI do estudo PORT (Adaptado de Fine MJ, et al. A Prediction Rule to Identify Low-Risk Patients with Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-250)

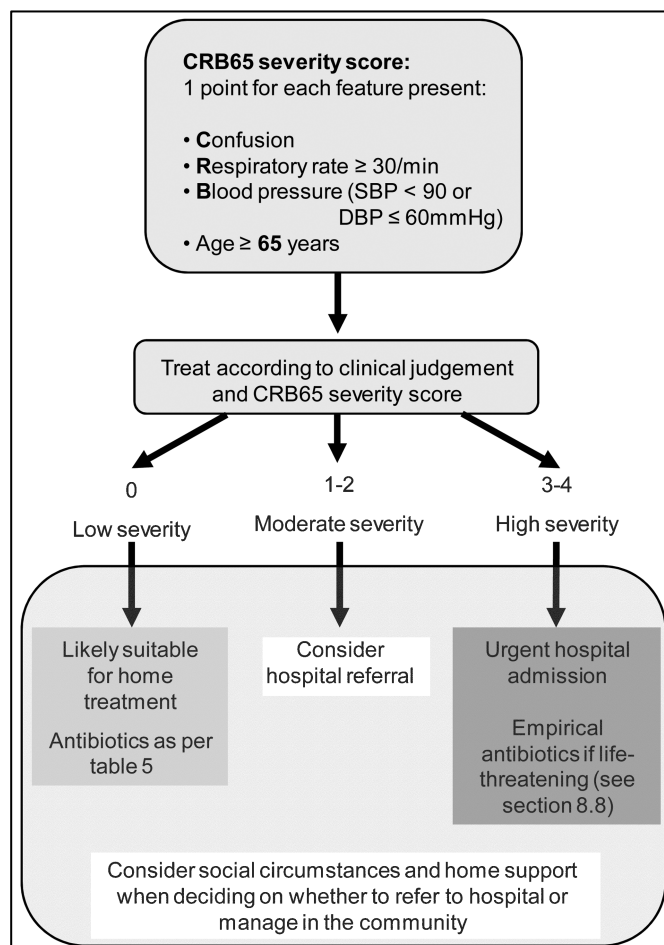


Figura B. Esquema de pontuação segundo escala CRB-65 para doentes provenientes de ambulatório (BP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure.) (Adaptado de: BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009.

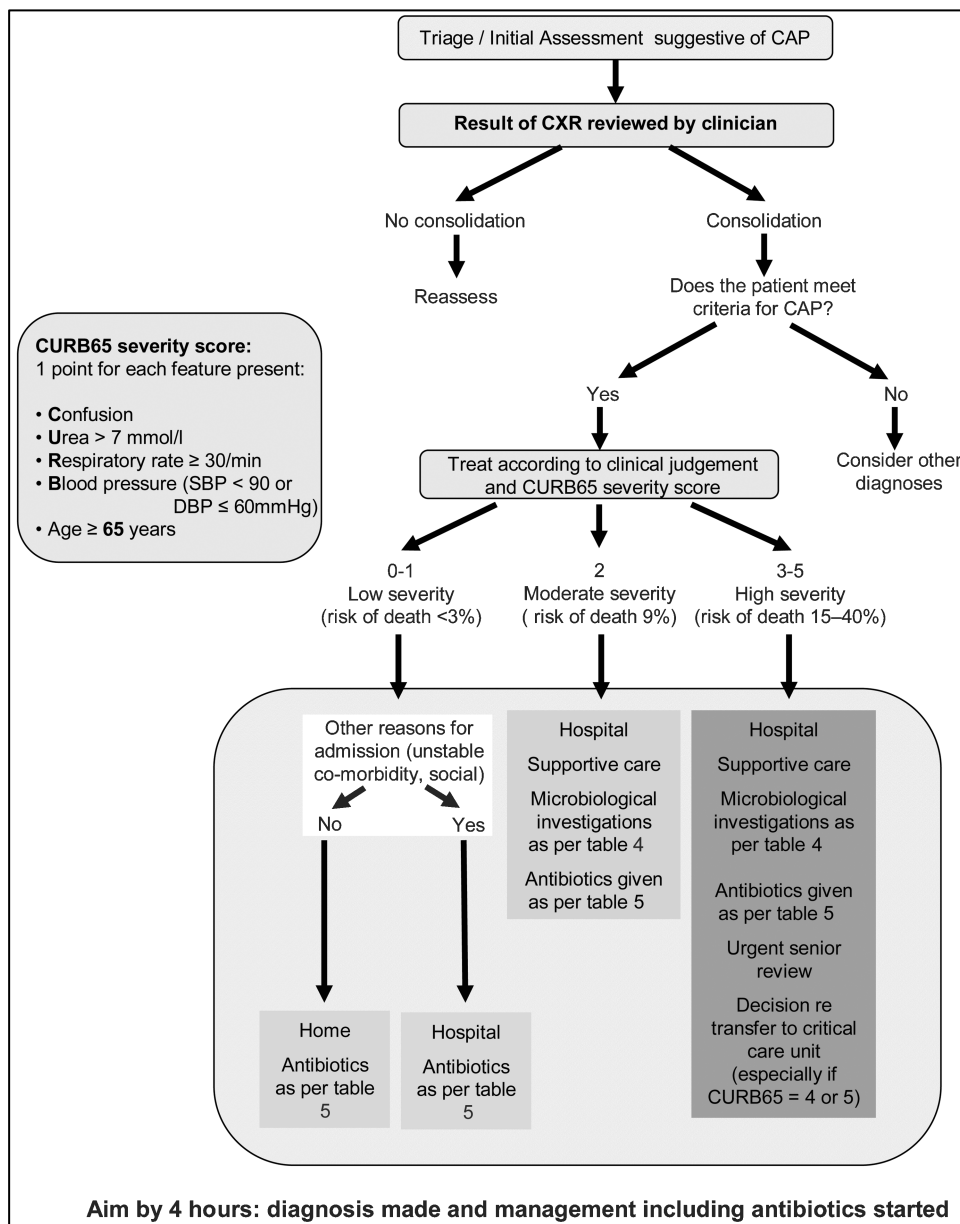


Figura C. Abordagem ao doente com suspeita de PAC nas primeiras 4 horas.

(BP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure.) (Adaptado de: BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stedman's Medical Dictionary 28th Edition, LWW
2. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DI. Harrison Medicina Interna 14ª Edição Volume II
3. Nader Kamangar, MD, et al., Bacterial Pneumonia, Medscape Reference, <http://emedicine.medscape.com/article/300157-overview>
4. Burke A Cunha, MD, et al., Community-Acquired Pneumonia, Medscape Reference, <http://emedicine.medscape.com/article/234240-overview>
5. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009, British Thoracic Society – Community Acquired Pneumonia in Adults Guideline Group
6. Mandell LA, Wunderink RA, Anzueto A, Bartlett JC, Campbell DG, Dean N, Dowell FD, et al., Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults - IDSA/ATS Guidelines for CAP in Adults • CID 2007;44 (Suppl 2)
7. Walker R, Edwards C. Clinical Pharmacy and Therapeutics, Third Edition, Churchill Livingstone
8. Oliveira AG, Práticas Actuais na Abordagem Hospitalar da Pneumonia adquirida na comunidade em Portugal. Consenso de um painel de peritos. Revista Portuguesa de Pneumologia Vol XI N°3 Maio/Junho 2005;243
9. Recomendações de Abordagem Diagnóstica e Terapêutica da Pneumonia da Comunidade em Adultos Imunocompetentes – Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Comissão de Infecçologia Respiratoria

10. File TM, The Science of Selecting Antimicrobials for Community-Acquired Pneumonia (CAP). J Manag Care Pharm. 2009;15(2)(Suppl):S5-S11
11. Fine M, Auble T, et al., A Prediction Rule To Identify Low-risk Patients with Community-acquired Pneumonia. N Engl J Med 1997;336:243-50.
12. File TM, Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization. www.uptodate.com 2012
13. João Carlos de Sousa, Manuel de Antibióticos Antibacterianos 2005
14. Goodman&Gilman's, The Pharmacological Basis Of Therapeutics, Ninth Edition
15. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2012, 42th edition
16. Aliberti S, Blasi F., et al. Duration of antibiotic therapy in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Eur Respir J 2010; 36: 128–134
17. Anita B Varkey, Md, et al., Aspiration Pneumonia, Medscape Reference, <http://emedicine.medscape.com/article/296198-overview>
18. Burke A Cunha, MD, et al., Nosocomial Pneumonia, Medscape Reference, <http://emedicine.medscape.com/article/234753-overview>
19. Froes F, Paiva JA, Amaro P, Baptista JP, et al., Documento de Consenso sobre Pneumonia Nosocomial. Revista Portuguesa de Pneumologia Vol.XIII N°3 Maio/Junho 2007;419
20. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 15th edition. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no

21. Froes F, Pneumonia da comunidade no adulto em Portugal Continental – Incidência e mortalidade dos internamentos hospitalares nos anos de 1998 a 2000. REV PORT PNEUMOL IX(3): 187-194
22. Araújo AT, Relatório do Observatório Nacional das Doenças Respiratórias de 2012 - A sociedade, o cidadão e as doenças respiratórias
23. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Chouldhury G, Mandal P, Hill A. Safety and efficacy of CURB65-guided antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. J Antimicrobial Chemotherapy 2001; 66:416-423
24. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology Sixth Edition, Mosby Elsevier
25. Konstantinos Z. et al, Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. CMAJ • Dember 2, 2008;179(12):1269
26. Frei et al., A clinical pathway for community-acquired pneumonia: an observational cohort study. BMC Infectious Diseases 2011, 11:188
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/188>
27. Olive D, Georges H, Devos P, et al., Severe pneumococcal pneumonia: impact of new quinolones on prognosis. BMC Infectious Diseases 2011, 11:66
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/66>
28. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. NCCN Guidelines Version 1.2012
29. O papel da neutropenia no prognóstico do doente oncológico com pneumonia adquirida na comunidade*(Eur Respir J 2009; 33:142-147). Revista Portuguesa de Pneumologia. Vol XV N°4 Julho/Agosto 2009:736

30. Schlueter M, James C, et al., Practice patterns for antibiotic de-escalation in culture-negative healthcare-associated pneumonia. *Infection* (2010) 38:357–362

31. Bratzler D, Ma A, Nsa W, Initial Antibiotic Selection and Patient Outcomes: Observations from the National Pneumonia Project. *Clinical Infectious Diseases* 2008;47:S193–201