

# ANÁLISE FARMACOECONÔMICA DE MINIMIZAÇÃO DE CUSTOS PARA PROTOCOLO DE ANTIBIOTICOTERAPIA PARA PNEUMONIA ADQUIRIDA EM COMUNIDADE DE UM HOSPITAL ESTADUAL DO RIO DE JANEIRO/RJ

PHARMAECONOMIC ANALYSIS OF COST MINIMIZATION FOR  
PROTOCOL ANTIBIOTIC THERAPY FOR COMMUNITY-ACQUIRED  
PNEUMONIA IN A HOSPITAL IN RIO DE JANEIRO / RJ

ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO DE MINIMIZACIÓN DE COSTES  
PARA EL PROTOCOLO DE TRATAMIENTO CON ANTIBIÓTICOS  
PARA LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN UN  
HOSPITAL DEL ESTADO DE RÍO DE JANEIRO / RJ

## RESUMO

O objetivo do trabalho foi analisar um protocolo clínico de antibioticoterapia para pneumonias adquiridas em comunidade de um hospital estadual do Rio de Janeiro/RJ sob uma ótica farmacoeconômica de minimização de custos. Para isso, foi realizada uma busca revisão bibliográfica na Base Virtual de Saúde (BVS) em junho de 2011 com os seguintes descritores associados: "Pneumonia AND Economia Farmacêutica" e "Pneumonia AND Quimioterapia AND Protocolo". Artigos distantes da realidade latino-americana ou do assunto estudado foram desconsiderados. Para a análise de custos, foi feita uma consulta na página da empresa Consulta Remédios e na Revista da ABCFarma. Após análise dos artigos selecionados e do protocolo do hospital, observou-se que a melhor combinação seria a de um beta-lactâmico com um macrolídeo. O uso de uma fluoroquinolona em monoterapia foi considerado no caso de alergia a beta-lactâmicos. De acordo com a padronização do hospital, foi proposto um novo protocolo terapêutico que fosse condizente com o que foi analisado na busca bibliográfica. Conclusão: A análise clínica ratificou o uso de ampicilina como 1ª escolha no tratamento com a azitromicina, deixando a cefuroxima como 2ª escolha. A amoxicilina/clavulanato e a ceftriaxona foram colocadas para 3ª e 4ª escolha por razões farmacoeconômicas.

Descritores: Economia Farmacêutica, Quimioterapia, Cefalosporina, Macrolídeo, Penicilina.

## ABSTRACT

The study aims to examine the clinical protocol for community-acquired pneumonia of a state hospital in Rio de Janeiro/RJ and tries to propose changes to it according to pharmacoeconomic evidences. A systematic literature search was conducted in the Base Virtual de Saúde (BVS), using the following associated descriptors: Pneumonia AND Economia Farmacêutica and Pneumonia AND Quimioterapia AND Protocolo. Articles which were far from the Latin America reality or far from the studied subject were not taken into consideration. For the cost analysis, ABCFarma magazine and Consulta Remédios website were consulted. After careful analysis of the selected articles and the hospital's protocol, it was observed the best combination would be a beta-lactam with a macrolide. The use of a fluoroquinolone alone was considered in the case of allergy to beta-lactams. In accordance with the hospital's standardization, a new therapeutic protocol that was consistent with what was discussed in the literature search was proposed. The clinical analysis confirmed the use of ampicillin as first choice treatment with azithromycin, leaving cefuroxime as 2<sup>nd</sup> choice. The amoxicillin/clavulanate and ceftriaxone were placed for 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> choice for pharmacoeconomic reasons.

Descriptors: Pharmaceutical Economics, Chemotherapy, Cephalosporin, Macrolide, Penicillin.

## RESUMEN

El objetivo de este estudio fue analizar un protocolo clínico para la neumonía extrahospitalaria en un hospital del estado de Rio de Janeiro / RJ traves minimización de costes farmacoeconómico óptica. Para ello,

Rodrigo Saar da Costa<sup>1</sup>  
Rodrigo Sadock de Sá Gabetto<sup>2</sup>  
Rebeka Alves Caribé<sup>3</sup>

Instituto Nacional de Câncer  
Hospital Estadual Getúlio  
Vargas  
Universidade Federal de Per-  
nambuco

Recebido em: 01/07/2013  
Aceito em: 14/08/2013

Autor para correspondência:  
Rodrigo Saar da Costa  
Instituto Nacional de Câncer  
E-mail: saarrc@gmail.com

se realizou una búsqueda da bibliográfica en la Base Virtual em Saúde (BVS) en junio de 2011 con los siguientes descriptores asociados: “neumonía y Farmacéutica Economía” y “la neumonía y la quimioterapia y el protocolo”. Para el análisis de costos, hubo una consulta sobre la Consulta Remédios y Revista ABCFarma. Tras el análisis de los artículos seleccionados y el protocolo del hospital, se encontró que la mejor combinación sería un betalactámico con un macrólido. El uso de una fluoroquinolona solo se observó en el caso de alergia a beta-lactamas. De acuerdo con la normalización del hospital, se ha propuesto un nuevo protocolo terapéutico que fue coherente con lo que se ha analizado en la búsqueda bibliográfica. Conclusión: El análisis confirmó el uso clínico de ampicilina como primera elección en el tratamiento de azitromicina, cefuroxima dejando como segunda opción. Amoxicilina / clavulánico y ceftriaxona fueron colocados por tercera y cuarta opción por razones farmacoeconómicas.

Descritores: Economía Farmacéutica, Quimioterapia, Cefalosporina, Macrólido, Penicilina.

## INTRODUÇÃO

A pneumonia adquirida em comunidade (PAC) é responsável por mais de 1,2 milhões de hospitalizações anualmente nos EUA, constituindo uma das cinco maiores razões para entrada de um paciente no hospital<sup>1</sup>. Em torno de 9 a 26% das internações de PAC levam os pacientes diretamente para Unidades de Terapia Intensiva, representando um agravante no controle dos custos em saúde, podendo chegar a US\$ 21 mil o tratamento completo de um paciente<sup>2</sup>. Os custos desses pacientes para o hospital é de cerca de US\$ 836,00/dia e o controle dos custos médico-hospitalares é sempre uma preocupação para o hospital<sup>3</sup>.

Dados estatísticos americanos registram 2 a 3 milhões de casos anualmente, que acabam por gerar 10 milhões de consultas médicas, 500 mil hospitalizações e 450 mil mortes, representando a 6ª maior causa de morte e a 1ª maior causa de morte por doenças infecciosas nos EUA<sup>1</sup>. A mortalidade dos pacientes internados por PAC chega a 14%, enquanto a dos pacientes tratados ambulatoriamente é menor que 1%<sup>4</sup>.

As doenças do aparelho respiratório constituem a 5ª causa de óbitos na Brasil, dentre as quais a pneumonia é 2ª mais frequente com 35905 mortes em 2005, sendo 8,4% nos menores de cinco anos e 61% nos maiores de 70 anos<sup>5</sup>. A incidência de pneumonia no Brasil não difere muito do panorama mundial. Segundo o DATASUS, a pneumonia é a 1ª causa de internação por doenças, correspondendo a um número absoluto de 733.209 internações em 2007, das quais houve maior predominância de indivíduos do sexo masculino, maiores de 65 anos e menores de cinco anos e maior ocorrência nos meses de maio a julho<sup>6</sup>. A taxa de internações vem diminuindo nas últimas décadas, enquanto a taxa de mortalidade hospitalar mostra uma tendência ascendente, o que aponta para diversas hipóteses, tais como internações para casos mais graves de pneumonia e envelhecimento da população<sup>7</sup>.

A análise dos gastos com antibioticoterapia constitui uma importante ferramenta para a minimização de custos médico-hospitalares, uma vez que representa um dos principais pilares no tratamento hospitalar de PAC. Um tratamento sem critérios e sem padronização pode levar muitas vezes a: falhas terapêuticas, maior probabilidade de efeitos adversos e maior período de hospitalização. Dessa maneira, uma análise farmacoeconômica de tratamentos para pneumonia adquirida em comunidade pode resultar em maior racionalidade nos tratamentos e consequentemente acelerar o processo de alta hospitalar.

Portanto, o objetivo deste trabalho foi de analisar o protocolo clínico de antibioticoterapia para pneumonias adquiridas em comunidade de um hospital estadual do Rio de Janeiro/RJ sob a ótica da farmacoeconômica de minimização de custos a partir de evidências científicas. E teve como objetivos específicos 1. identificar e descrever as principais evidências científicas relacionadas à quimioterapia para PAC disponíveis através de um levantamento bibliográfico sistemático; e 2. realizar uma avaliação farmacoeconômica comparativa entre os protocolos clínicos encontrados e evidenciar o de melhor conveniência clínica, com mais especificidade para o tratamento de pacientes internados em enfermarias comuns e de menor custo para a fonte pagadora.

## MATERIAL E MÉTODOS

A partir da análise do protocolo de antibioticoterapia para pneumonias aspirativas e pneumonias comunitárias de um hospital público estadual do Rio de Janeiro – RJ/Brasil foi dado início a uma revisão bibliográfica a fim de se estabelecer uma análise comparativa e

propor uma readequação do protocolo clínico a partir das evidências científicas encontradas nos últimos 10 anos.

### - Revisão bibliográfica

Foi realizada uma busca por artigos na Base Virtual de Saúde – BVS/BIREME<sup>8</sup> (<http://regional.bvsalud.org/php/index.php>) – em 25 de junho de 2011. A estratégia de busca foi realizada através de palavras-chave obtidas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da BVS. Os descritores selecionados foram pneumonia, quimioterapia, economia farmacêutica e protocolos associados da seguinte forma: “pneumonia AND economia farmacêutica”, “pneumonia AND quimioterapia AND protocolo”, conforme figura 1. O período de análise compreendeu de junho 2001 a junho 2011.

Os critérios de inclusão foram: publicações compatíveis com o perfil (microbiota) e contexto latino-americano e objetivos do estudo; artigos originais; publicações na língua portuguesa (Brasil), inglesa ou espanhola e abordagem a protocolos clínicos de antibioticoterapia para pneumonias comunitárias. Para exclusão foram considerados: referências sem resumo ou abstract, artigos que abordassem tratamentos para pacientes em UTI e artigos que não se enquadrassem aos objetivos propostos.

### - Análise de minimização de custos:

A análise de minimização de custos foi conduzida tendo como perspectiva a fonte pagadora (Sistema Único de Saúde - SUS) e apenas os custos médicos diretos com medicamentos foram analisados.

A pesquisa sobre os preços foi efetuada através em duas fontes de referências com preços praticados no mercado farmacêutico brasileiro:

- Revista ABCFarma da Associação Brasileira do Comércio Farmacêutico<sup>9</sup>, edição de dezembro de 2011 - disponível também na página: <http://www.abcfarma.org.br/indexinicio.asp>; e

- Página da empresa Consulta Remédios<sup>10</sup>: <http://consultaremedios.com.br/>, acesso em 20/06/2011.

Uma análise de minimização de custos é realizada na comparação de duas ou mais opções que tenham o mesmo impacto ou desfecho para a saúde, em que as eficácias ou efetividades sejam iguais<sup>11</sup>. Dessa maneira, o estudo em questão, apesar de ter comparado medicamentos com princípios ativos diferentes, comparou apenas medicamentos com poucos efeitos colaterais e com pequeno percentual de abandono de terapia.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente foi analisado o protocolo de um hospital estadual da cidade do Rio de Janeiro/RJ em que foram obtidas as informações necessárias para elaboração de uma tabela organizada de forma a evidenciar os principais esquemas farmacoterapêuticos utilizados no tratamento de pneumonias comunitárias (Tabela 1).

Embora diversas infecções por cocos gram-positivo respondam de modo favorável a clindamicina, a elevada incidência de diarreia (2 a 20%) e a ocorrência de colite pseudomembranosa (0,01 a 10%) podem acabar limitando o uso desse fármaco. A colite pseudomembranosa (causada pela toxina do *Clostridium difficile* – dor abdominal, diarreia, febre, muco e sangue nas fezes) pode ser fatal e recomenda-se a interrupção do uso do fármaco e a administração curativa de metronidazol. Em 10% dos pacientes tratados com clindamicina, ocorrem erupções cutâneas. Outras reações menos comuns são: síndrome de Stevens-Johnson, elevação do nível de transaminases hepáticas, granulocitopenia, trombocitopenia

TABELA 1: Protocolo terapêutico do hospital para pneumonias aspirativas e pneumonias comunitárias.

Medicamento	Clindamicina <sup>1</sup>	Amoxicilina+ Clavulanato <sup>2</sup>	Ampicilina+ Sulbactam <sup>3</sup>	Ertapenem <sup>4</sup>
Nome comercial/ Apresentação*	Clindamicina (Genérico – Nova-farma) 600 mg/4 mL	Clavacin (Aspen Pharma) 1g + 0,2g	Subacter (Celofarme) 2g + 1 g	Ivanz (MSD) 1g
Dose por dia**	1, 8 g/dia <sup>4</sup>	3g/dia (de amoxicilina) <sup>4</sup>	8g/dia (de ampicilina) <sup>4</sup>	1 g/dia <sup>4</sup>
Preço por unidade***	R\$ 8,65	R\$ 35, 51	R\$ 27,76	R\$ 251, 14
Custo total para 7 dias de tratamento	R\$ 181, 65	R\$ 745,71	R\$ 777,28	R\$ 1757,98
Principais Efeitos Adversos <sup>5</sup>	>Diarreia >Colite pseudomembranosa >Erupções cutâneas	>Diarreia >Candidíase >Colite pseudomembranosa >Rash cutâneo >Vaginite >Urticária	>Flebite >Anemia/hemolítica >Leucopenia >Trombocitopenia	>Diarreia >Complicação na infusão >Náuseas >Cefaleia
Pacientes que abandonam a terapia <sup>5</sup>	ND	3%	ND	1,3%

1- A literatura recomenda seu uso apenas para pneumonias aspirativas. 2- Mais indicado em infecções respiratórias em que o *Haemophilus influenzae* produtor de beta-lactamase esteja envolvido. 3- Mais indicado em infecções em que *Acinetobacter baumannii* esteja envolvido. Essa associação não é antipseudomônica. (Tavares et al., 2009) 4- Tavares et al., 2009. 5- Goodman & Gilman. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11. ed. 2006; ND- Dado não disponível.

Nota: Dados pesquisados em abril/2011. \*Foi utilizado o nome comercial dos medicamentos que ganharam a maioria das licitações no hospital no ano de 2011 e estavam disponíveis para o paciente. \*\*Considerou-se uma pessoa de 70kg e o menor tempo de tratamento possível. \*\*\* Preço máximo ao consumidor (PMC) com taxa de 19%, referente ao estado do Rio de Janeiro.

e reações anafiláticas. A clindamicina ainda pode inibir a transmissão neuromuscular e potencializar a ação de um fármaco com essa ação<sup>12</sup>.

A clindamicina é útil no tratamento de pneumonias aspirativas<sup>13</sup>.

As aminopenicilinas (ampicilina e amoxicilina) são eficazes no tratamento contra patógenos causadores de infecções das vias respiratórias superiores. A associação dessas aminopenicilinas com inibidores das  $\beta$ -lactamases (amoxicilina + clavulanato ou ampicilina + sulbactam) amplia o espectro de ação contra *H. influenzae* produtor de  $\beta$ -lactamase e enterobacteriaceae, contudo essas associações não possuem atividades contra pseudomonas<sup>12</sup>.

A maioria das reações adversas ocorridas com o uso de amoxicilina 1g + clavulanato 0,2g é de natureza transitória e leve e poucos pacientes (em torno de 3%) descontinuam o uso devido à toxicidade desse medicamento. As mais frequentes reações relatadas incluem diarreia, candidíase, colite pseudomembranosa, indigestão, náusea, rash cutâneo, urticária e vaginite<sup>12</sup>.

A ampicilina 2g + sulbactam 1g tem boa tolerabilidade pelos pacientes. Os efeitos adversos mais comuns são flebite, anemia e anemia hemolítica, trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia. Essas reações são reversíveis com a descontinuação da terapia e são muito relacionadas a hipersensibilidade. Também foram relatados vômitos, diarreia, enterocolite e colite pseudomembranosa, bilirrubinemia, função hepática anormal, e reações anafiláticas. Já o ertapenem 1g produz efeitos adversos em 20% dos pacientes e apenas 1,3% descontinua o tratamento em razão dos mesmos. As reações adversas mais comuns foram: diarreia (4,3%), complicação no vaso de infusão (3,9%), náuseas (2,9%) e cefaleia (2,1%)<sup>12</sup>.

O ertapenem é um carbapenêmico de meia-vida longa com atividade antimicrobiana bacterias gram-positivas, hemófilos e enterobactérias, incluindo bacilos gram-negativos produtores de beta-lactamase de espectro estendido. No entanto, é inativo contra anaeróbios<sup>13</sup>.

Em revisão bibliográfica realizada na BVS, foram encontrados: 36 artigos com os descritores “pneumonia AND economia farmacêutica” e 33 artigos com os descritores “pneumonia AND quimioterapia AND protocolo”. Entretanto, dos artigos encontrados, nem todos estavam em acordo com os objetivos abordados neste estudo, não atendendo, pois, os critérios de inclusão. Sendo assim, após criteriosa análise dos resumos das publicações foram selecionados: 3 artigos para os descritores “pneumonia AND economia farmacêutica” e 6 artigos para os descritores “pneumonia AND quimioterapia AND protocolo” (Figura 1). Posteriormente foi elaborada uma tabela com as publicações selecionadas contendo: título, autor, ano de publicação, objetivo e protocolo terapêutico utilizado com a finalidade de facilitar uma análise comparativa entre os artigos (Tabela 2).

Mediante análise dos artigos selecionados, foi possível verificar que Davis SL e colaboradores (2005)<sup>3</sup> baseiam-se na análise do protocolo de 2007 da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas do Tórax<sup>14</sup> (ATS.IDSA – do inglês: American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America), o que tornou necessário a análise desse protocolo também.

Entretanto, tal protocolo servia como base de referência nos protocolos estudados e foi diversas vezes citado em outros artigos.

A terapia utilizada pelo hospital não apresenta conformidade com o que foi encontrado na literatura em muitos pontos e o primeiro ponto a ser observado é a utilização de uma mesma quimioterapia para dois tipos diferentes de pneumonia e o fato de não diferenciar os pacientes de acordo com a gravidade da doença. A clindamicina não é citada em nenhum artigo para tratamento de pneumonias comunitárias. Conforme descrito no ensaio clínico de Allewelt M et al<sup>15</sup> (2004), a lincosamida em questão pode ser utilizada no tratamento de pneumonias aspirativas. Isso pode explicar o motivo da presença de tal antimicrobiano no protocolo do hospital, mas ele deve ser desmembrado em duas diferentes diretrizes terapêuticas para não prejudicar o tratamento de pneumonias comunitárias.

Segundo ATS.IDSA<sup>14</sup>, 2007, diferentes abordagens terapêuticas (tratamento ambulatorial versus tratamento hospitalar ou tratamento em UTI versus tratamento em enfermaria comum) para pneumonia adquirida em comunidade podem ser tomadas de acordo com os fatores de risco do paciente, para os quais se leva em conta a avaliação clínica do médico e o CURB-65 (C onfusão, U remia, taxa R espiratória, baixa pressão S angüinea e idade maior ou igual a 65 anos).

As recomendações do protocolo para pacientes internados fora de UTI foram: beta-lactâmico (cefotaxima - 1 a 2g a cada 4 ou 6h, sem ultrapassar 12g/dia, ceftriaxona - 2 a 4g/dia, em especial nas meningites ou ampicilina - 100 a 200mg/kg/dia, sem ultrapassar 12g/dia) com macrolídeos ou uma fluoroquinolona respiratória para alérgicos a beta-lactâmicos (nível de evidência I, forte recomendação).

Para pacientes internados em UTI, o protocolo recomenda o uso de: beta-lactâmicos (cefotaxima, ceftriaxona ou ampicilina/sulbactam - 2g de 6/6h) com azitromicina (nível II de evidência) ou fluoroquinolona (nível I de evidência); para infecção por *Pseudomonas* sp, deve ser considerado o uso de beta-lactâmicos antipseudomocócicos ou antipseudomônicos (piperacilina/tazobactam [200 a 300mg/kg/dia], cefepime [1g 12h/12h ou 2g 12/12h ou 8/8h nos casos mais graves], imipenem [500mg 6/6h com dose máxima de 4g/dia nos casos de maior gravidade] ou meropenem [500mg a 1g de 8/8h com dose máxima de 6g/dia nos casos

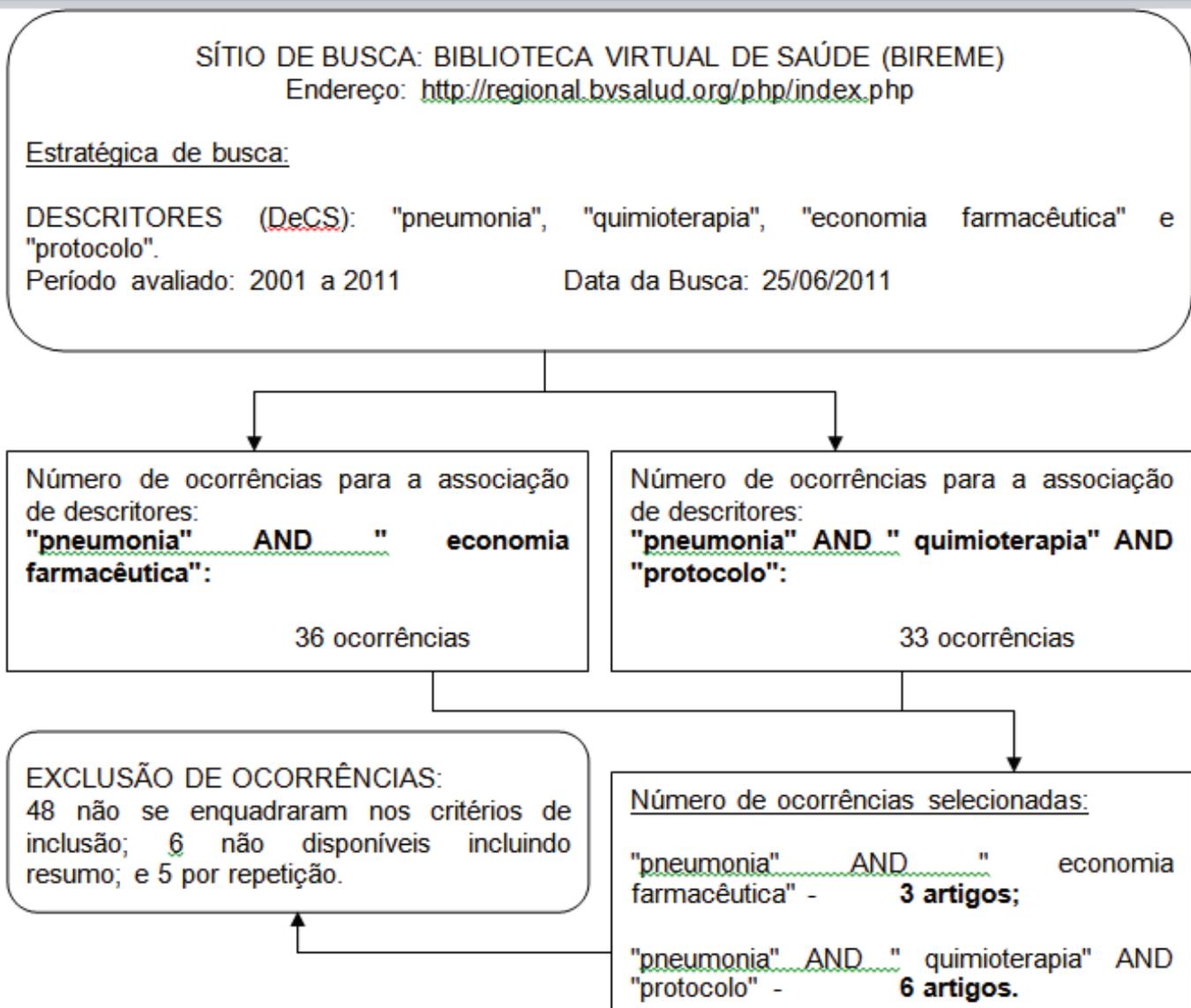


Figura 1: Fluxograma de revisão bibliográfica de artigos

mais graves) com fluoroquinolona ou um dos betalactâmicos acima com aminoglicosídeo e azitromicina ou um dos beta-lactâmicos acima com aminoglicosídeo e fluoroquinolona (nível III de evidência, recomendação moderada). É importante lembrar que, no caso de alergias, devem-se substituir os beta-lactâmicos por aztreonam. Entretanto, apesar do protocolo considerar a alternativa entre macrolídeos e fluoroquinolonas, Mortensen et al.<sup>16</sup> (2006) observou que o uso da associação macrolídeo/cefalosporina de 3ª geração estava associada a um melhor prognóstico do paciente. Segundo o autor, há duas razões para essa superioridade terapêutica. O maior espectro de ação da associação fluoroquinolona/cefalosporina pode selecionar micro-organismos multirresistentes, em especial *Pseudomonas aeruginosa*, levando a superinfecções. Além disso, os macrolídeos possuem propriedades imunomodulatórias, reduzindo a resposta inflamatória (TNF-alfa, IL-1-beta, IL-5, IL-6<sup>17</sup>) de uma maneira não global, uma vez que não influencia na resposta de interferon-gama<sup>18</sup>, o qual é essencial para a recuperação da função imune após imunoparalisia induzida por sepsis. Portanto, a fluoroquinolona deve ser utilizada apenas no caso de alergia ou resistência a macrolídeos.

O protocolo ainda considera o uso de ertapeném (1g/dia) com doxicilina (nível de evidência III) para pacientes: com risco de infecção por Gram negativos que não seja *Pseudomonas Aeruginosa* e *Acinetobacter*

spp, que utilizaram antibióticos recentemente ou naqueles com infecção polimicrobiana. No caso MRSA, o protocolo recomenda a adição de vancomicina ou linezolida. Qualquer monoterapia é desaconselhada para pacientes hospitalizados, contudo alguns pacientes selecionados podem fazer uso de um macrolídeo apenas, de acordo com a sensibilidade no antibiograma. As doses foram estabelecidas segundo Tavares et al., 2009<sup>13</sup>.

O uso de apenas um macrolídeo é avaliado farmacoeconomicamente por Paladino et al. (2002)<sup>1</sup>. No artigo em questão, a azitromicina tem 78% de sucesso terapêutico, 11,8% de eventos adversos e 5,8 dias em média de tratamento contra 75% de sucesso terapêutico, 20,7% de eventos adversos e 6,4 dias em média de tratamento da cefuroxima com ou sem eritromicina (a eritromicina era usada quando havia suspeita de patógenos atípicos como *Mycoplasma*, *Legionella* ou *Chlamidia*).

As diretrizes brasileiras para pneumonia adquirida em comunidade (2009)<sup>5</sup> da sociedade brasileira de pneumologia e tisiologia praticamente não diferem dos protocolos da sociedade americana de doenças infecciosas do tórax.

Segundo as publicações analisadas, Tabela 2, é possível verificar quase um consenso na escolha da terapia adequada para pneumonias comunitárias como o uso de beta-lactâmicos (em especial as cefalosporinas) com um macrolídeo (geralmente azitromicina).

O uso de uma terapia com uma fluoroquinolona pode até ser farmacoeconomicamente mais vantajoso em uma análise de minimização de custos<sup>3</sup>, no entanto os artigos demonstram, em sua maioria que tal classe deve ser reservada para alérgicos a betalactâmicos, além de estarem associados com menor sucesso na terapia.

Mediante análise comparativa percebe-se o equívoco do hospital ao utilizar um mesmo protocolo para dois tipos de pneumonias com tratamentos distintos. Por esse motivo, a análise farmacoeconômica dos tratamentos para pneumonia aspirativa não foi feita e partiu-se para uma análise apenas dos tratamentos para pneumonia adquirida em comunidades (PAC).

Os antibióticos beta-lactâmicos para uso intravenoso padronizados no hospital são:

- **Cefalosporinas:** Cefazolina 1g, Ceftazidima 1g, Ceftriaxona 1g, Cefuroxima 1g e Cefepime 1g.

- **Penicilinas de espectro ampliado:** Ampicilina 500mg, Ampicilina 1g

- **Penicilina + inibidor de beta-lactamase:** Amoxicilina 1g + Clavulanato 0,2g e Ampicilina 2g + Sulbactam 1g, Piperacilina 4g +

Tazobactam 500mg

- Carbapenêmicos: Ertapeném 1g, Meropenem 500mg, Imipeném/cilastatina 500mg

Os únicos antibióticos betalactâmicos recomendados pela ATS.IDSA<sup>14</sup> (2007) presentes na padronização são a ceftriaxona, a ampicilina, o ertapeném, o meropenem e o imipeném/cilastatina. No entanto, os artigos encontrados demonstraram eficácia com os outros antimicrobianos. A cefazolina é pouco utilizada para pneumonia adquirida em comunidade, sendo mais ativa contra infecções estafilocócicas sistêmicas, como alternativa a oxacilina<sup>13</sup>. A ceftazidima pode ser utilizada para pneumonias, no entanto, deve ser reservada para infecções em que *Pseudomonas aeruginosa* esteja envolvida. O mesmo ocorre para o cefepime, sendo que tal medicamento também pode ser utilizado contra enterobactérias que acometem o trato respiratório. A ampicilina associada ao sulbactam pode ser utilizada para pneumonias, porém é recomendável que seja reservada para infecções pulmonares que envolvam o *Acinetobacter baumannii*<sup>13</sup>.

TABELA 2. Publicações científicas encontradas na revisão bibliográfica.

Título	Autor	Ano*	Objetivo	Protocolo terapêutico
A critical review of the fluoroquinolones: focus on respiratory infections <sup>2</sup>	Zhanel GG et al	2002	O objetivo do artigo é descrever os usos clínicos, aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos das fluoroquinolonas	O artigo apresenta o levofloxacino como a melhor alternativa para o uso contra <i>S. pneumoniae</i> .
Cost-effectiveness of IV-to-oral switch therapy: azithromycin vs cefuroxime with or without erythromycin for the treatment of community-acquired pneumonia <sup>2</sup>	Paladino JA et al	2002	Conduzir um estudo de custo-efetividade de tratamentos para PAC IV/VO com azitromicina X cefuroxima com ou eritromicina	-Azitromicina 500mg IV/dia por 2 a 5 dias + 500mg VO até completar 7 a 10 dias -Cefuroxima 750mg IV 3 X/dia por 2 a 7 dias + axetilce- furoxima 500mg VO 2 X/dia, completando 7 a 10 dias de tratamento (controle). Para pacientes com patógenos atípicos ( <i>Mycoplasma</i> , <i>Legionella</i> ou <i>Chlamydia</i> ), foi adicionada eritromicina 500mg a 1g IV 4X/dia + 500mg VO 4X/dia, completando 21 dias
Pharmacoeconomic considerations associated with the use of intravenous-to-oral moxifloxacin for community-acquired pneumonia <sup>2</sup>	Davis SL; Delgado G; McKinnon PS	2005	Mostrar que o uso de moxifloxacino IV como fluoroquinolona pode diminuir o tempo de transição para a terapia VO	Análise farmacoeconômica da transição da terapia IV para VO no uso de fluoroquinolonas. O moxifloxacino mostra-se como o melhor nesse aspecto.
Community-acquired pneumonia guidelines and resident behavior <sup>1</sup>	Flannery MT; McCool MJ	2005	Verificar adesão do corpo clínico a protocolos estabelecidos	Grupo de estudo: macrolídeo + cefalosporina 3ª geração Controle: monoterapia com fluoroquinolona
Choosing the right combination therapy in severe community-acquired pneumonia <sup>1</sup>	Waterer GW; Rello J	2006	Artigo de revisão. Analisa razões para a melhor combinação ser macrolídeo/cefalosporina	O artigo preocupa-se em reforçar a ideia de tratar PACs com a combinação macrolídeo/cefalosporina de 3ª geração e analisa as razões do uso do macrolídeo.
Intravenous azithromycin plus ceftriaxone followed by oral azithromycin for the treatment of inpatients with community-acquired pneumonia: an open-label, non-comparative multicenter trial <sup>1</sup>	Rubio et al.	2008	Mostrar a eficácia da associação de ceftriaxona com azitromicina no tratamento de PAC na população brasileira	-Azitromicina 500mg + ceftriaxona 1g por 2 a 5 dias IV, seguidos de 500mg VO de azitromicina até completar 10 dias - No caso de <i>S. pneumoniae</i> resistente a azitromicina, axetilce- furoxima foi adicionada a terapia VO.
Guideline-recommended antibiotics in community-acquired pneumonia: not perfect, but good <sup>1</sup>	Sharpe BA	2009	O artigo se foca em descrever o que foi protocolado no IDSA/ATS 2007	O artigo foca-se na descrição do protocolo IDSA/ATS 2007 e faz análises críticas a ele.
Improving outcomes in elderly patients with community-acquired pneumonia by adhering to national guidelines: Community-Acquired Pneumonia Organization International cohort study results <sup>1</sup>	Arnold FW et al.	2009	Definir se os pacientes com PAC maiores de 65 anos tratados com o protocolo IDSA 2007 teriam melhores desfechos terapêuticos	Aderentes: beta-lactâmico + macrolídeo ou quinolona Não-aderentes: beta-lactâmico ou beta-lactâmico + macrolídeo + quinolona (ou outro) ou quinolona + beta-lactâmico +/- outro
Macrolides and community-acquired pneumonia: is quorum sensing the key? <sup>1</sup>	Wise MP et al.	2010	Discutir a superioridade no uso de macrolídeos em PAC.	O artigo reforça a necessidade do uso de macrolídeos na terapia contra pneumonias comunitárias e busca as razões para isso.

1-Artigos referentes às palavras-chave "Pneumonia AND quimioterapia AND protocolo", 2- Artigos referentes às palavras-chave "Pneumonia AND economia farmacêutica". \*ano de publicação.

A ceftriaxona é muito útil contra o *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* e *Haemophilus influenzae*, em especial nas meningites. Se há elevada resistência à penicilina, é recomendável que a ceftriaxona não seja usada. A cefuroxima e a ampicilina são indicadas contra o pneumococo e o *Haemophilus influenzae* também. A amoxicilina associada ao clavulanato é indicada contra o pneumococo, mas também é muito útil em infecções por *Haemophilus influenzae* produtor de betalactamase<sup>13</sup>. Como mencionado anteriormente, os carbapenêmicos e a piperacilina/tazobactam devem ser utilizados juntamente com quinolonas apenas em pacientes admitidos na UTI para

o tratamento de PAC causada por pseudomonas<sup>14</sup>.

Analisando-se as internações mensais, verificou-se que o hospital recebe cerca de 30 internações por pneumonias comunitárias por mês, levando-se em conta apenas os casos confirmados. Dessa maneira, restam como primeira escolha de tratamento hospitalar, fora de UTI, os seguintes antibióticos: ceftriaxona, cefuroxima, ampicilina e amoxicilina/clavulanato. Uma análise de minimização de custos foi feita com esses antibióticos (injetáveis) para ser sugerido um novo protocolo ao hospital conforme descrito na Tabela 3.

TABELA 3. Comparativo com preços por tratamento de PAC das especialidades farmacêuticas passíveis de serem utilizadas.

Medicamento	Amoxicilina + Clavulanato	Ceftriaxona	Ampicilina	Cefuroxima
Nome Comercial/Apresentação*	Clavicin (Aspen Pharma) 1g + 0,2g	Keftron (ABL) 1g	Ampicilina (Genérico – Aurobindo Pharma) 500mg	Cefuroxima sódica (Genérico – Aurobindo Pharma) 750mg
Dose por dia*	3 g/dia (em amoxicilina) <sup>1</sup>	3g/dia <sup>1</sup>	12g/dia <sup>1</sup>	2,25g/dia
Duração média do tratamento**	7 dias <sup>2</sup>	7 dias <sup>2</sup>	7 dias <sup>2</sup>	7 dias
Preço por unidade***	R\$ 35,51	R\$ 36,50	R\$ 2,50	R\$ 25,72
Custo total do tratamento	R\$ 745,71	R\$ 766,50	R\$ 420,00	R\$ 540,12
Custo total para 30 internações mensais	R\$ 22371,30	R\$ 22995,00	R\$ 12600,00	R\$ 16203,60

\*Foi utilizado o nome comercial dos medicamentos que ganharam a maioria das licitações no hospital no ano de 2011 e estavam disponíveis para o paciente. \*\*Considerou-se uma pessoa de 70kg e o maior tempo de tratamento possível. \*\*\* Preço máximo ao consumidor (PMC) com taxa de 19%, referente ao estado do Rio de Janeiro.

Nota 1: É importante que o tratamento com o betalactâmico seja associado à azitromicina. Nota 2: Os medicamentos pesquisados foram os presentes na padronização de 2011 do hospital. Nota 3: Dados pesquisados em dezembro/2011.1- Tavares et al, 2009 2- ATS/IDSA, 2007 3- Paladino et al, 2002.

Diversos levantamentos sobre a qualidade do uso de antimicrobianos documentam que cerca de 50% das prescrições médicas de antimicrobianos são feitas de forma inapropriada. O uso descriterioso de antimicrobianos, além de estar vinculado a disseminação de cepas bacterianas mais resistentes, também pode levar a custos adicionais e efeitos adversos que poderiam ser evitados<sup>19</sup>. Por esse motivo, a análise farmacoeconômica tem que estar acompanhada de uma visão clínica, que priorize não apenas o medicamento mais vantajoso economicamente, mas também aquele com menor espectro antimicrobiano e com efetividade suficiente para tratar a pneumonia.

Segundo a literatura<sup>5,13,14</sup>, os medicamentos com menor custo para a fonte pagadora são também os de relativo menor espectro antimicrobiano e portanto preferenciais na terapia. A ampicilina é uma penicilina que possui atividade contra pneumococos e *Haemophilus influenzae* (falhando em alguns casos), possui ação contra meningococais causadas por *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae* (grupo B) e outras infecções urinárias biliares e entéricas de menor gravidade. Além de ser indicada nos protocolos de quimioterapia para pneumonia, a cefuroxima também possui atividade contra *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* produtoras de beta-lactamase, *S. aureus*, *S. epidermidis* e *S. saprophyticus* produtores de penicilinase. A amoxicilina + clavulanato é uma associação que potencializa a penicilina de espectro ampliado, sendo naturalmente mais potente que a amoxicilina e a ampicilina (com espectro semelhante à primeira). Essa combinação tem atividade contra febre tifóide, infecções de vias aéreas

superiores e inferiores, uretrite gonocócica, cervicite, infecções urinárias, ginecológicas, da pele e do tecido subcutâneo causadas por bactérias produtoras de beta-lactamase, além das já relatadas nesse estudo. A ceftriaxona é uma cefalosporina de terceira geração com propriedades antimicrobianas semelhantes a da cefotaxima. Possui atividade contra meningococais (por pneumococo com resistência intermediária a penicilina, meningococo e *Haemophilus influenzae*), *E. coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*, infecções sistêmicas graves (causadas por bacilos gram-negativos entéricos produtores de beta-lactamase), febre tifóide, doença de Lyme, neurosífilis, gonococo produtor de beta-lactamase, entre outras indicações.

Nota-se claramente que a ampicilina é o antibiótico mais econômico e com menor espectro antimicrobiano na análise, mesmo que a sua dose diária e suas frequências de dose sejam maiores. Entretanto, esse medicamento não pode ser usado nos casos de PAC causadas por *H. influenzae* resistente. Apesar de ter atividade contra bactérias produtoras de beta-lactamase, a cefuroxima se mostra farmacoeconomicamente mais vantajosa que a amoxicilina + clavulanato e a ceftriaxona. Como a ceftriaxona parece ser o antibiótico com maior potência antimicrobiana, portanto com menor especificidade para pneumonias, ela foi deixada como última opção no novo protocolo sugerido, apesar da pequena diferença no custo com a associação de penicilina com o inibidor de betalactamase. Observando a tabela 3, é possível sugerir um novo esquema terapêutico, baseado em critérios farmacoeconômicos e clínicos (Tabela 4).

TABELA 4. Novo protocolo terapêutico baseado no estudo realizado.

Tratamento hospitalar - fora de UTI para pneumonia adquirida em comunidade	Azitromicina 500mg/ dia 1X/dia (7 dias)	1. Ampicilina 6 a 12g/dia (100 a 200mg/kg/dia), divididos em 4 ou 6 doses por 7 dias
		2. Cefuroxima 2,25g/dia, divididos em 3 doses por 7 dias
		3. Amoxicilina 3g + Clavulanato 0,6g/dia, divididos em 3 doses por 7 dias
		4. Ceftriaxona 3g/dia, divididos em 3 doses por 7 dias
Para alérgicos a betalactâmicos: Levofloxacino 500mg/ dia por 7 dias		

Como descrito nos artigos mencionados no quadro<sup>1,20-24</sup>, nos protocolos brasileiro e americano, recomenda-se fortemente o tratamento de pneumonia adquirida em comunidade com um macrolídeo acompanhado de um beta-lactâmico. O protocolo proposto na tabela 4 segue o que é descrito nos artigos e nos protocolos, dando preferência à combinação de azitromicina aos mais vantajosos economicamente (ampicilina ou cefuroxima) e clinicamente (em primeiro lugar a ampicilina, em segundo, a cefuroxima, em terceiro, a amoxicilina/clavulanato e em quarto, a ceftriaxona) para o hospital. A quinolona (levofloxacino) só deve ser usada em monoterapia no caso de alergia a beta-lactâmicos. Contudo, algumas cepas de *Haemophilus influenzae* apresentam variados graus de resistência a ampicilina<sup>12</sup>. Este dado deve ser levado em consideração, e portanto, o antibiograma será uma importante ferramenta de decisão na farmacoterapêutica.

É importante lembrar que o tratamento de 7 dias é para medicamentos intravenosos e a terapia não termina após esses 7 dias. A continuidade dela dar-se-á com a complementação no uso de medicamentos por via oral, correspondentes a terapia intravenosa utilizada.

## CONCLUSÃO

A revisão bibliográfica do trabalho mostrou que o protocolo para pneumonias adquiridas em comunidades deve ser revisto, uma vez que foi constatada a utilização do mesmo tipo de tratamento para duas pneumonias distintas.

O estudo concluiu que a cefuroxima e a ampicilina têm vantagem farmacoeconômica sobre a amoxicilina/clavulanato e a ceftriaxona com menor custo para a fonte pagadora. Todavia, a revisão clínica dos resultados evidencia que a ampicilina deve ser preferencialmente utilizada quando a PAC não é causada por *H. influenzae* resistente, devido ao menor impacto sobre a microbiota do paciente. Em segundo lugar, a cefuroxima pode ser utilizada, por suas vantagens farmacoeconômicas sobre penicilina associada ao inibidor de lactamase e a cefalosporina de 3ª geração. Em último caso, podem ser utilizados tanto a amoxicilina/clavulanato como a ceftriaxona, dando preferência à primeira, devido ao seu relativo menor espectro antimicrobiano, sem esquecer que todas as terapias devem ser acompanhadas do tratamento com o macrolídeo.

Apesar da grande maioria dos casos de PAC receber tratamento empírico, o diagnóstico etiológico é fundamental para uma terapia antimicrobiana racional. O referido estudo aponta uma proposta para a antibioticoterapia após uma análise criteriosa da literatura, porém não substitui a realização de antibiogramas. O exame é indispensável para se conferir a sensibilidade da bactéria e confirmar ou interromper a terapia com o antimicrobiano escolhido previamente. Nota-se que o antibiograma escalonado aparece como uma alternativa interessante, uma vez que disponibiliza para a CCIH a sensibilidade aos antimicrobianos de maior espectro.

Novos estudos são necessários para avaliar o tratamento intensivo de pacientes, além da terapia por via oral. Além disso, cabe ressaltar que este estudo não se limita apenas ao hospital analisado e pode ser utilizado para elaboração de protocolos para PAC em outras unidades clínicas.

## FINANCIAMENTO

Não houve financiamento e conflito de interesses na realização do estudo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paladino JA, Gudgel LD, Forrest A, Niedermann MS. Cost-effectiveness of IV-to-oral switch therapy: azithromycin vs cefuroxime with or without erythromycin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Chest*. 122 (4): 1271-9, Outubro de 2002.
2. Frei CR, Attridge RT, Mortensen EM, Restrepo MI, Yu Y, Oramasionwu CU, Ruiz JL, Burgess DS. Guideline-concordant antibiotic

use and survival among patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit. *Clin. Ther.* 32(2): 293-9, Fevereiro de 2010.

3. Davis SL, Delgado G, McKinnon PS. Pharmacoeconomic Considerations Associated with the Use of Intravenous-to-Oral Moxifloxacin for Community-Acquired Pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 90 (2): 136-43, 15 de Julho de 2005.
4. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM, Musher DM, Fine MJ. Practice Guidelines for Management of Community-acquired pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases* 31: 347-82, 2000.
5. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Diretrizes para pneumonias adquiridas em comunidade (PAC) em adultos imunocompetentes. Comissão de infecções respiratórias e micoses. 2009.
6. Brasil, Ministério da Saúde, Datasus, Informações de Saúde. Extraído de: <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php?area=359A1B0C0D0E0F359G3H0I1Jd1L2M0N&VInclude=../site/texto.php>, acesso em 17/07/2011.
7. Toyoshima MT, Ito GM, Gouveia N. Trends in morbidity for respiratory diseases among hospitalized patients in the city of São Paulo. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 51 (4): 209-13, 2005.
8. BIREME. Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. Lilacs – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde. Disponível em: <http://regional.bvsalud.org/php/index.php>, acesso em 25/06/2011.
9. Revista ABCFarma da Associação Brasileira do Comércio Farmacêutico, edição de dezembro de 2011 - disponível também na página: <http://www.abcfarma.org.br/indexinicio.asp>.
10. Consulta Remédios: <http://consultaremedios.com.br/>, acesso em 20/06/2011.
11. Ribeiro E & Secoli SR. Farmacoeconomia. In: Storpirtis S et al. *Farmácia Clínica e atenção farmacêutica*, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. cap. 27, p. 259
12. Goodman & Gilman. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006. 1821 p.
13. Tavares W. *Antibióticos e quimioterápicos para o clínico*. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2009. 600p.
14. Infectious Diseases Society of America (IDSA). American Thoracic Society (ATS) Consensus Guidelines on the management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases*. 44:S27-72, 2007.
15. Allewelt M, Schuler P, Bolcskei PL, Mauch H, Lode H+ Study Group of Aspiration Pneumonia. Ampicillin + sulbactam vs clindamycin +/- cephalosporin for the treatment of aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Clin. Microbiol. Infect.* 10(2): 163-70, Fevereiro de 2004.
16. Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, Pugh J. The impact of empiric antimicrobial therapy with a beta-lactam and fluoroquinolone on mortality for patients hospitalized with severe pneumonia. *Crit. Care* 10:R8, 2006.
17. Parnham MJ: Immunomodulatory effects of antimicrobials in

the therapy of respiratory tract infections. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 18:125-131, 2005.

18. Williams AC, Galley HF, Watt AM, Webster NR: Differential effects of three antibiotics on T helper cell cytokine expression. *J Antimicrob Chemother* 2005, 56:502-506.
19. Queiroz R & Guimarães T. O farmacêutico na comissão de controle de infecção hospitalar. In: Storpirtis S et al. *Farmácia Clínica e atenção farmacêutica*, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. cap. 22, p. 212.
20. Wise MP, Williams DW, Lewis MA, Frost PJ. Macrolides and community-acquired pneumonia: is quorum sensing the key? *Crit. Care* 14(4): 181, 2010.
21. Arnold FW, LaJoie AS, Brock GN, Peyrani P, Rello J, Menendez R, Lopardo G, Torres A, Rossi P; Ramirez JA+ Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) Investigators. Improving outcomes in elderly patients with community-acquired pneumonia by adhering to national guidelines: Community-Acquired Pneumonia Organization International cohort study results. *Arch. Intern. Med.* 169(16): 1515-24, 14 de setembro de 2009.
22. Rubio FG, Cunha CA, Lundgren FLC, Lima MPJS, Teixeira PJZ, Oliveira JCA, Golin V, Mattos WLLD, Mählmann HK, Moreira ED, Jardim JR, Silva RLF, Silva PHB. Intravenous azithromycin plus ceftriaxone followed by oral azithromycin for the treatment of inpatients with community-acquired pneumonia: an open-label, non-comparative multicenter trial. *Braz. J. Infect. Dis.* 12(3): 202-209, junho de 2008.
23. Waterer GW, Rello J. Choosing the right combination therapy in severe community-acquired pneumonia. *Crit. Care* 10(1): 115, fevereiro de 2006.
24. Flannery MT, McCool MJ. Community-acquired pneumonia guidelines and resident behavior. *Am. J. Med.* 118(8): 929-30, agosto de 2005.
25. Kabra SK, Lodha R, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* (3): CD004874, 2010.
26. Sharpe BA. Guideline-recommended antibiotics in community-acquired pneumonia: not perfect, but good. *Arch. Intern. Med.* 169(16): 1462-4, 14 de setembro de 2009.
27. Vardakas KZ, Siempos II, Grammatikos A, Athanassa Z, Korbila IP, Falagas ME. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 179(12): 1269-77, 2 de dezembro de 2008.
28. Zhanel GG, Ennis K, Vercaigne L, Walkty A, Gin AS, Embil J, Smith H, Hoban DJ. A critical review of the fluoroquinolones: focus on respiratory infections. *Drugs* 62(1): 13-59, 2002